

**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**E.A.P. DE MEDICINA VETERINARIA HUMANA**

**Prevalencia de enfermedades no definitorias de SIDA en  
pacientes VIH/SIDA en el Hospital Edgardo Rebagliati  
Martins en el año 2014**

**TESIS**

**Para optar el Título Profesional de Médico Cirujano**

**AUTOR**

**Oscar Alberto López Cisneros**

**ASESOR**

**Eduardo Rómulo Ticona Chávez**

**Lima – Perú**

**2015**

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi padre y a mi madre pues dedicaron su vida a mi, creo que es poco lo que puedo ofrecerles sin embargo es de lo mejor que puedo, mi esfuerzo sincero de toda la vida.

A mis asesores, el Dr Eduardo Ticona Chávez por su apoyo constante e incondicional, siempre dando de su tiempo para absolver las dudas.

Al Dr Miguel Espichán Gambirazzio por su apoyo apenas supo que un interno sanmarquino requería de asesor, asimismo su apoyo despejando las dudas en el hospital.

Al Dr Roberto Chavez Asmat con quien hemos compartido vivencias desde hace cinco años en patología experimental y en ADIECS que ayudamos a formar desde sus inicios, junto a todo el grupo de soñadores. Le agradezco por las sugerencias brindadas durante todo lo que significó este proceso.

A mis colaboradores, Bertha Acero Carrión quien puso mucho de sí en ayudarme y logramos recolectar toda la información necesaria.

A la Lic Aida Espadín Ventocilla por el apoyo brindado al momento de recolectar información de las fichas de registro que recolecta ordenadamente desde hace ya diecisiete años y que fueron de mucha utilidad en este estudio.

Al personal de archivos del hospital, entre ellos el Sr Tafur, quienes desinteresadamente ayudaron con la búsqueda y recuperación de historias, una considerable cantidad para el tiempo que se tuvo aún con la fuerte carga de trabajo que tienen.

Al personal médico y administrativo de los servicios de medicina 6C y 12C del HNERM pues sus sugerencias y apoyo fueron en todo momento muy útiles.

A ADIECS por permitirme ser parte de su familia y cooperar por dos años, me aparté pues quería conocer nuevos caminos en investigación mas nunca me sentí ajeno a ellos, ni aún hoy ni mañana. Allí aprendí mucho de lo que actualmente puedo utilizar.

Y a aquellos que sea conociéndolos poco o mucho supieron dar esa palabra de aliento cuando las situaciones se tornaron bastante adversas.

## **DEDICATORIA**

A aquel cuyas palabras terminaron de marcar en mí ese espíritu por la búsqueda de una verdad, de ese algo que falta, inquieta y la mente no deja de dar vueltas una vez que lo percibe, y sólo descansa al encontrar respuesta, al profesor: Víctor Daniel Roca Zapata, en las extensas horas de las clases de Historia, estas giraban en torno a su premisa: "...Existe una cosa, que es el arma más peligrosa del mundo y que muchos temen... es una pregunta...¿Por qué?"

## ÍNDICE

<b>CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>I.1 Delimitación del problema.....</b>	<b>3</b>
<b>I.2 Formulación de la pregunta de investigación.....</b>	<b>8</b>
<b>I.3 Objetivo general.....</b>	<b>8</b>
<b>I.4 Objetivos específicos.....</b>	<b>9</b>
<b>I.5 Marco teórico.....</b>	<b>10</b>
<b>I.5.1 Del ciclo de replicación del VIH.....</b>	<b>10</b>
<b>I.5.2 Infección crónica por VIH/SIDA patogenicidad e implicancia sistémica.....</b>	<b>12</b>
<b>I.5.3 Enfermedades crónicas en VIH.....</b>	<b>15</b>
<b>I.5.4 Clasificación de los pacientes infectados por VIH/SIDA.....</b>	<b>17</b>
<b>CAPÍTULO II. ASPECTOS METODOLÓGICOS.....</b>	<b>18</b>
<b>II.1 Tipo de investigación.....</b>	<b>18</b>
<b>II.2 Población y muestra.....</b>	<b>18</b>
<b>II.2.1 Población.....</b>	<b>18</b>
<b>II.2.2 Tipo de muestreo.....</b>	<b>18</b>
<b>II.2.3 Tamaño de la muestra.....</b>	<b>18</b>
<b>II.3 Criterios de inclusión.....</b>	<b>20</b>
<b>II.4 Criterios de exclusión.....</b>	<b>20</b>
<b>II.5 Operacionalización de variables.....</b>	<b>21</b>
<b>II.5.1 Variables.....</b>	<b>27</b>
<b>II.6 Técnica de Recolección de Datos. Descripción de los instrumentos.....</b>	<b>33</b>

<b>II.7 Técnicas para el procesamiento de</b>	
<b>la Información.....</b>	<b>34</b>
<b>II.8 Aspectos éticos.....</b>	<b>35</b>
<b>CAPÍTULO III. RESULTADOS.....</b>	<b>37</b>
<b>CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN.....</b>	<b>52</b>
<b>CAPÍTULO V. CONCLUSIONES.....</b>	<b>69</b>
<b>CAPÍTULO VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>73</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>87</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b>	<b>Características demográficas, pacientes en estadio SIDA</b>	<b>37</b>
<b>Tabla 2.</b>	<b>Medianas de los valores de los niveles de CD4+</b>	<b>38</b>
<b>Tabla 3.</b>	<b>TARGA, uso de fármacos antirretrovirales</b>	<b>38</b>
<b>Tabla 4.</b>	<b>Hipertensión arterial, proteinuria y anemia</b>	<b>39</b>
<b>Tabla 5.</b>	<b>Frecuencia y prevalencia de enfermedades no definitorias de SIDA en la muestra</b>	<b>40</b>
<b>Tabla 6.</b>	<b>Medianas para los valores de CD4+ en las enfermedades no definitorias de SIDA</b>	<b>40</b>
<b>Tabla 7.</b>	<b>Medianas de tiempo en TARGA para las enfermedades no definitorias de SIDA</b>	<b>42</b>
<b>Tabla 8.</b>	<b>Medianas de edades de acuerdo a cada enfermedad.</b>	<b>43</b>
<b>Tabla 9</b>	<b>Fármacos más utilizados por cada enfermedad, hipertensión arterial, anemia y proteinuria</b>	<b>49</b>
<b>Tabla 10.</b>	<b>Pacientes en estadio SIDA y alguna enfermedad</b>	<b>50</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b>	<b>Medianas de enfermedades no definitorias de SIDA de acuerdo a niveles de CD4+</b>	<b>41</b>
<b>Figura 2.</b>	<b>Cuartiles de edades para la enfermedad vascular periférica y no enfermedad</b>	<b>42</b>
<b>Figura 3.</b>	<b>Antirretrovirales más utilizados en pacientes con enfermedad vascular periférica</b>	<b>44</b>
<b>Figura 4.</b>	<b>Antirretrovirales más utilizados en pacientes con ictus</b>	<b>44</b>
<b>Figura 5.</b>	<b>Antirretrovirales más utilizados en pacientes con cirrosis hepática</b>	<b>45</b>
<b>Figura 6.</b>	<b>Antirretrovirales más utilizados en pacientes con falla renal</b>	<b>46</b>
<b>Figura 7.</b>	<b>Antirretrovirales más utilizados en pacientes con linfoma de Hodgkin.</b>	<b>46</b>
<b>Figura 8.</b>	<b>Antirretrovirales más utilizados en pacientes sin enfermedades no definitorias de SIDA</b>	<b>47</b>
<b>Figura 9.</b>	<b>Antirretrovirales más utilizados en pacientes con hipertensión arterial</b>	<b>48</b>
<b>Figura 10.</b>	<b>Antirretrovirales más utilizados en pacientes con anemia</b>	<b>48</b>
<b>Figura 11.</b>	<b>Antirretrovirales más utilizados en pacientes con proteinuria</b>	<b>49</b>
<b>Figura 12.</b>	<b>Pacientes en estadio SIDA con enfermedades no definitorias de SIDA, proteinuria e hipertensión respecto a pacientes con enfermedad, proteinuria e hipertensión arterial</b>	<b>51</b>

## **Prevalencia de Enfermedades no Definitorias de SIDA en Pacientes VIH/SIDA en el Hospital Edgardo Rebagliati Martis en el año 2014.**

**Introducción:** En la actual epidemia por VIH/SIDA que vivimos se está presentando un aumento del número de pacientes con enfermedad no definitiva de SIDA, sin embargo aún no se establecen las causas de este aumento, más aún estas enfermedades presentan un comportamiento distinto en cada cohorte de estudio. En nuestro país no se ha realizado un estudio que las evalúe como tal.

**Objetivo:** Determinar las proporciones de enfermedades no definitorias de SIDA presentes en los pacientes infectados por el VIH del Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante el año 2014.

**Diseño:** Estudio observacional, exploratorio, retrospectivo, de corte transversal. Mediante un muestreo aleatorio sistemático se seleccionaron 137 pacientes infectados con VIH, de entre todos aquellos diagnosticados con infección por VIH. Se recolectó información de las fichas de registro y de las historias clínicas y se registraron en fichas electrónicas codificadas, luego, con la base de datos se utilizó Microsoft Excel 2013 para el análisis exploratorio de los datos.

**Resultados:** Se encontraron 5 pacientes (3.65%) infectados con enfermedad vascular periférica (EVP), 2 (3.65%) con ictus, 1 (0.73%) con cirrosis hepática, 1 (0.73%) con falla renal, 1 (0.73%) con linfoma de Hodgkin y 127 (92.7%) sin enfermedad (NE). Las medianas para los valores de CD4 más bajos fueron Ic: 294.5, EHC: 282, LH: 216, EVP: 178, ERC: 78 y NE: 143.5 cel/uL. De los pacientes con SIDA y enfermedad los pacientes con EHC fueron el 100%, ERC el 100%, HTA el 92.86%, EVP el 80%, NE el 77.17% respecto de sus pares con enfermedad.

**Conclusiones:** Entre las enfermedades no definitorias de SIDA la enfermedad vascular periférica se determinó como la más frecuente, seguida luego de ictus. Comparativamente se encontró mayor presencia de enfermedad en pacientes con mayores niveles de CD4, sin embargo hubo mayor proporción de enfermedades en pacientes con SIDA. El estudio cumplió con su objetivo de estudiar las proporciones de enfermedad, además contribuye a la generación de hipótesis y señala sus limitaciones y sugerencias para futuros trabajos.

Enfermedades no definitorias de SIDA; Linfocitos T CD4-Positivos; antirretrovirales



## **Prevalence of non-AIDS defining illnesses in HIV/AIDS patients in the Edgardo Rebagliati Martins Hospital in the 2014 year.**

**Introduction:** In the actual HIV/AIDS epidemic we live, it is being presenting an increase of the number of patients with non-aids defining illnesses, however there are not yet stablished the causes of this increase, also, these diseases have a different presentation in each study cohort. In our country it has not been performed a study that evaluate these diseases as such.

**Objective:** To determine the frecuencies of non-aids defining illnesses in HIV patients of the Edgardo Rebagliati Martins Hospital in the 2014 year.

**Design:** Observational, exploratory, retrospective, transversal study. Throught random systematic sampling it has been selected 137 HIV patients, among all HIV diagnosed patients. It has been collected information from registration cards and medical records of HIV patients. The information was registered in codified electronical cards, then, with the database it has been used Microsoft Excel 2013 for the exploratory analysis of data.

**Results:** It has been found 5 patients(3.65%) with peripheral vascular disease (EVP), 2 (3.65%) with stroke, 1 (0.73%) with hepatic cirrhosis, 1 (0.73%) with kidney failure, 1 (0.73%) with Hodgkin lymphoma and 127 (92.7%) without disease(NE). The medians for the lowest CD4 values were: Ic: 294.5, EHC: 282, LH: 216, EVP: 178, ERC: 78 y NE: 143.5 cel/uL. The patients with AIDS and illness who had EHC were the 100%, ERC the 100%, EVP the 80%, NE the 77.17%, IC the 50% respect of its pairs with illness.

**Conclusions:** Among non-aids defining illnesses the vascular peripheral disease was the most frequent, followed by stroke. It has been found, comparatively, a greater presence of disease in patients with higher CD4 cells levels, however, ther was more proportion of diseases in AIDS patients. The study acomplished its objective of study the diseases proportions, moreover it contributes to the generation of hypotheses and mentions its limitations and gives suggerences for future studies.

Non-aids defining illnesses; CD4-Positive T-Lymphocytes; Anti-Retroviral Agents

## **CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN**

Actualmente vivimos en una era de epidemia por la infección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (1), de tal manera que es un problema de salud pública a nivel mundial (2). La epidemia por SIDA inició de manera explosiva en 1981, sin embargo los primeros casos notificados en África y Europa datan de 1959, y en Norteamérica de 1968; el descubrimiento en 1989 de una variante del VIH, indicaría que el virus existía en el continente africano aproximadamente un siglo antes de que iniciara la epidemia. (3). El Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimaron en 1996 que más de 4,6 millones de personas murieron de SIDA desde el inicio de la epidemia y que más de 20,1 millones vivían con el virus del SIDA. La mayoría de los infectados (más de 15 millones) vivían en África Sub-Sahariana, seguidos por Asia, 1 millón en América Latina y el Caribe y cerca de 1,5 millones en Norteamérica y Europa Central(4). En sí, el porcentaje a nivel mundial fue ascendiendo hasta encontrar una estabilización hacia el año 2000 con 36.1 millones de personas infectadas (5, 6), en diciembre del 2007 se encontraban infectados un total de 33.2 millones de personas (7), se estima que en el 2012 las personas que vivían con VIH eran 35.3 millones (8).

Se calculó que para fines de 1997, 1.3 millones de personas infectadas vivían en América Latina y 310 mil en el Caribe. Hasta marzo de 1998 se reportó un total de 232,523 casos de SIDA en América Latina y el Caribe. Nueve países, Brasil, México, Argentina, Colombia, Venezuela, Honduras, República Dominicana, Perú y El Salvador concentraban el 80% de los casos. Brasil, México y Argentina aportaban en conjunto más de dos terceras partes de las infecciones nuevas en América Latina, 18% de ellas en mujeres (9). En el 2000 existían 1,4 millones de adultos y niños que vivían con infección por VIH o SIDA en América Latina, mientras que en el

Caribe se encontraban 390 000 (10). En 2006, casi 1,7 millones de personas vivían con VIH/SIDA en América Latina y el Caribe, dos tercios de las cuales habitan los cuatro países más grandes: Brasil, México, Colombia y Argentina (11). Se estima que en el año 2012 existían 250 000 personas que vivían con el VIH en el Caribe, mientras que en América Latina eran 1 500 000 personas (8).

La epidemia de VIH/SIDA en el Perú inició con el reporte del primer caso en 1983 por el Dr Patrucco, luego, la transmisión del VIH en el Perú presentó dos fases: en la primera se reportaron casos de homosexuales o bisexuales que adquirieron la enfermedad probablemente en el extranjero y luego en homosexuales que habrían contraído la enfermedad en el Perú por contacto con personas que venían del extranjero. En la segunda fase, se detectaron casos en homosexuales, bisexuales y heterosexuales que no habían salido del país y no habían tenido relaciones con extranjeros, serían los casos autóctonos sin contacto en el extranjero. (12) En 1996, con la creación del Programa de Control de Enfermedades de Transmisión Sexual y SIDA (PROCETSS) se establece que el SIDA sea de notificación obligatoria, sin embargo, con los estudios de prevalencia de Rojas G et al (13) y de Cáceres C et al (12), tenemos la primera evidencia de introducción y diseminación de VIH en el Perú antes de establecerse la notificación obligatoria. Desde el año 1983 hasta diciembre del 2005 se notificaron 17 863 casos de SIDA y 24 018 casos de infección por VIH (12), hasta setiembre 2013 se reportaron 28039 casos de SIDA y 50984 casos de VIH. (14)

Se puede observar que en el transcurso de la epidemia en el Perú, los casos acumulados tuvieron un ascenso sostenido hasta el año 2008, luego disminuyeron progresivamente hasta estabilizarse en el 2010 hacia adelante, sin embargo la prevalencia sigue siendo elevada tratándose de una enfermedad prevenible y actualmente tratable. Además, la epidemia por VIH/SIDA es una de las patologías en la historia que más interés ha recibido por parte de los gobiernos, siendo estudiada y desarrollando los

medicamentos para su tratamiento, sólo en la primera década ya se había desarrollado un nuevo medicamento y un test de inmunoensayo. (15). En 1996 se introdujo la Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) a nivel mundial; en el Perú, el Instituto Peruano de Seguridad Social (IPSS), que luego sería el actual Seguro Social de Salud (EsSalud), introdujo el TARGA en 1997. (16, 17) Si bien es cierto que aún se deben discutir temas sobre adherencia al tratamiento y cobertura, en la actualidad deberían explorarse nuevos problemas que han surgido a partir de la lucha contra la epidemia por VIH/SIDA, como las enfermedades no definitivas de SIDA, cual es la finalidad de esta investigación.

## **I.1 Delimitación del problema**

Si bien la prevalencia de infectados por VIH/SIDA aún es elevada, debe resaltarse que se dieron progresos notables en cuanto a la disminución de nuevos casos. Uno de estos progresos se muestra al momento de evaluar las nuevas infecciones por SIDA en cada año. En 1998 se reportaron 5.8 millones de nuevas infecciones por VIH (18), hacia el año 2000 las nuevas infecciones disminuyeron a 5,3 millones (6), para el año 2007 se reportó un total de 2.5 millones de nuevas infecciones (19), en el año 2012 las nuevas infecciones disminuyeron a 2,3 millones. (1)

Hacia finales de 1998 se reportaron 160 000 casos nuevos de infección por VIH en Latinoamérica (18), en el año 2000 se reportaron 150 000 (6), en el 2007 se reportaron 100 000 (19). En el Perú, en 1997 se reportaron 1326 nuevos casos de VIH, en el 2000 se reportaron 1867, para el 2007 se reportaron 3138 nuevos casos y para el año 2013 se reportaron 2104 nuevos casos. (14) De esta manera vemos como tanto a nivel mundial, como regional y nacional, los nuevos casos de infección por VIH disminuyeron a través de los años.

En cuanto a la cobertura de tratamiento, en el 2004 se estimaba que de 5 a 6 millones de personas en países de ingreso bajo a medio necesitaban tratamiento urgentemente si no morirían, hacia diciembre del 2003, sólo 400 000 personas en estas regiones recibían tratamiento. Asimismo, en el 2004 se estimó que el acceso al tratamiento antirretroviral era del 10% a nivel mundial, excepto en Latinoamérica y el Caribe, que alcanzaban el 50%.(20) En el 2012 se vivió un escenario distinto ya que 9,7 millones de personas en países de ingresos bajos y medios recibían tratamiento antirretroviral, 1,6 millones más que en el 2011; así un 61% de las personas elegibles para el tratamiento contra el VIH en países de ingresos bajos y medios recibieron tratamiento antirretroviral en el 2012. De tomar en cuenta a las personas de los países de ingresos altos, 875 000, resultaría en un total de 10,6 millones de personas recibiendo tratamiento antirretroviral, sin embargo es aún insuficiente, a pesar de encontrarse cerca de la meta mundial para el 2015 que es de 15 millones, debido a que representa un poco más del 34% de las 28,3 millones de personas elegibles en el 2013; sin tomar en cuenta que 35,3 millones de personas se encontraban infectadas en el 2013, quienes finalmente serían el número de personas que necesitarían tratamiento en un momento dado.(8)

En el Perú, entre los años 2004 y 2010 cada mes iniciaron TARGA 196 pacientes, de tal manera que en el año 2012 se determinó que el 92,7% de las personas elegibles para recibir tratamiento antirretroviral efectivamente lo recibían ( 21509/23202). (21)

Respecto a la mortalidad a nivel mundial, se registraron 2,5 millones de muertes relacionadas al SIDA en 1998, luego de lo cual se estabilizaron en alrededor de 3 millones de muertes hasta el año 2006, en el 2007 se reportaron 2,1 millones de muertes, de la misma manera se reportaron alrededor de 2 millones de muertes anuales desde el 2007 hasta el 2011, en el 2012 se reportaron 1,9 millones de muertes.(1,5,6,18-20) Los distintos reportes no presentan el mismo estimado de muertes para los distintos años a los que me he referido, sin embargo todos coinciden en una disminución actual de las muertes por SIDA, que habría comenzado entre el 2004 y el

2006. De la misma manera, en América Latina, las muertes disminuyeron de 82 000 en el 2001 a 52 000 en el 2012.

En cuanto al registro de defunciones en el 2000 se registraron 1841 muertes por VIH/SIDA, en el 2002 se reportaron 2455 defunciones, en el 2005, cuando se introdujo el TARGA en el MINSA, se registraron 1786 decesos, el estimado fue descendiendo de tal manera que en el 2011 se comunicaron 1106 fallecimientos. (22)

De lo expuesto, se puede colegir que a través de los años, la respuesta a la epidemia VIH/SIDA fue mejorando, en algunos casos pudiendo cumplir con lo propuesto por los objetivos del milenio, en otros no alcanzando lo propuesto por estos de por sí ambiciosos objetivos, sin embargo necesario de ser cumplidos. Esta respuesta se ve reflejada en el aumento de personas viviendo con VIH, en la disminución de nuevos casos de VIH/SIDA, en el aumento de la cobertura del TARGA y la disminución de la mortalidad por VIH/SIDA. Sin embargo, ahora que los pacientes tienen una mayor esperanza de vida, debemos cuestionarnos cuál es la condición en la que están viviendo los pacientes con VIH/SIDA en TARGA.

A medida que fue mejorando la cobertura de TARGA, se realizaron estudios de cohorte y ensayos clínicos, que entre sus resultados evaluaban a las llamadas “non-AIDS defining illnesses”, enfermedades no definitivas de SIDA, un grupo de condiciones generalmente asociados con la edad, que incluye a la enfermedad cardiovascular, enfermedad renal, enfermedad hepática, trastornos neurocognitivos y “non-AIDS malignancies”, neoplasias no SIDA. (23,24) Otra forma de definir a las mismas condiciones es: “non AIDS events”, eventos no SIDA (23,25). Estas enfermedades no definitivas de SIDA se caracterizan, según su uso en los distintos estudios, por no pertenecer al grupo de enfermedades que definen la categoría C de la infección por VIH.(26) Las enfermedades que definen la categoría C de la infección por VIH según la norma técnica 097-MINSA/DGSP-V.01 – “Norma técnica de Salud de atención integral del adulto/a con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana(VIH)” (26) son:

Candidiasis esofágica, bronquial, traqueal o pulmonar;  
Cáncer invasivo de cérvix uterino;  
Coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar;  
Criptosporidiasis o isosporiasis intestinal > de 1 mes;  
Citomegalovirus, enfermedad (aparte de hígado, bazo o ganglios);  
Citomegalovirus, retinitis;  
Encefalopatía relacionada al VIH;  
Herpes simple, úlcera crónica (>de 1 mes), o bronquitis, neumonitis o esofagitis;  
Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar;  
Sarcoma de Kaposi;  
Linfoma de Burkitt;  
Linfoma inmunoblástico;  
Linfoma primario del cerebro;  
M. avium complex o M. Kansasi, diseminado o extrapulmonar;  
Mycobacterium tuberculosis, cualquier localización;  
Micobacterias de otras especies en forma diseminada o extrapulmonar;  
Neumonía por Pneumocystis jirovecii;  
Neumonía recurrente;  
Leucoencefalopatía multifocal progresiva;  
Sepsis por salmonella;  
Toxoplasmosis cerebral;  
Síndrome de consumo por VIH.

Por tanto son enfermedades que no se estudiarán en esta investigación.

Entre los distintos estudios que evaluaron las enfermedades no definitivas de SIDA se encuentran: Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART), Evaluation of Subcutaneous Proleukin in a Randomized International Trial (ESPRIT), Subcutaneous Recombinant, Human Interleukin-2 in HIV-Infected Patients with Low CD4+ Counts under Active Antiretroviral Therapy (SILCAAT). Al comparar los resultados de los estudios SMART y ESPRIT,(27,28) Neuhaus et al encontraron una mayor mortalidad

por serias enfermedades no definitorias de SIDA(SNAs) en comparación con las enfermedades definitorias de SIDA, por “serio” hace referencia a resultados en estudios relacionados a eventos que ponen en peligro la vida o la funcionabilidad del paciente,(29) asimismo que la mortalidad luego de SNA era mayor para eventos renales, hepáticos y neoplasias no SIDA, siendo mayor el cáncer de pulmón (25), en comparación con las enfermedades definitorias de SIDA. El Grupo de Estudio del SIDA de la Sociedad Española de enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica señala que los pacientes infectados con el VIH tienen un mayor riesgo para el desarrollo de algunas neoplasias, de la misma manera, que los tumores no definitorios de SIDA son una patología en aumento. (30) En la comparación entre el estudio SILCAAT y ESPRIT, se encontró que los pacientes con menor nivel de CD4 al inicio del estudio presentaban mayor frecuencia de comorbilidades, asimismo, que la administración de Interleuquina-2 y el consecuente aumento de células T CD4+ no alteraba la presencia de enfermedades oportunistas, ni de enfermedades no definitorias de SIDA.(28) Los investigadores del estudio Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) concluyeron que el riesgo de infarto al miocardio era mayor en pacientes que recibían tratamiento antirretroviral en comparación con aquellos pacientes VIH que no lo recibían, asimismo el riesgo aumentaba a medida que aumentaba el tiempo de exposición. (31)

En el Perú se encuentran publicados dos estudios que evalúan el compromiso cardíaco en la infección por VIH. El primero es un estudio prospectivo comparativo realizado en los hospitales Guillermo Almenara (HNGAI) y Cayetano Heredia (HCH) donde se evaluaron 164 pacientes en estadio SIDA entre los años 2001 y 2003. Se encontró disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en el 26,82% de los casos. El segundo estudio es un estudio retrospectivo realizado en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati (HNERM) entre los años 1996 y 2002. Se evaluaron 510 hospitalizaciones en pacientes con infección por VIH en cualquiera de sus estadios clínicos de enfermedad, registrándose compromiso cardiovascular en 10 pacientes. (32)



El Seguro Social de Salud (EsSalud), específicamente el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, cuenta con un inicio de cobertura TARGA muy cercano a la fecha en que se estableció este tratamiento a nivel mundial, por lo que la población que trata tiene similar comportamiento. Por lo relevante que actualmente resultan, como se describió, resulta importante estudiar las enfermedades no definitorias de VIH/SIDA en personas con VIH/SIDA en la población asegurada de este hospital, debido a que nos mostrará el probable comportamiento que presentaría nuestra población peruana infectada por el VIH estén o no en esquema TARGA.

## **I.2 Formulación de la pregunta de investigación**

¿Cuáles son las enfermedades no definitorias de SIDA más frecuentes en los pacientes infectados por VIH en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (Perú) durante el año 2014?

## **I.3 Objetivo general**

Determinar las proporciones de enfermedades no definitorias de SIDA presentes en los pacientes infectados por el VIH del Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante el año 2014.

## **I.4 Objetivos específicos**

Determinar la edad y género de pacientes infectados por el VIH del Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante el año 2014.

Determinar la prevalencia del uso de drogas endovenosas en pacientes infectados por el VIH del Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante el año 2014.

Determinar la prevalencia de hombres que tienen sexo con hombres en pacientes infectados con el VIH del Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante el año 2014.

Determinar la fecha de diagnóstico de infección por VIH y la fecha de inicio de TARGA en pacientes infectados con el VIH del Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante el año 2014.

Determinar las prevalencias de las enfermedades más frecuentes en pacientes infectados con el VIH del Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante el año 2014.

Describir la presencia de enfermedad y presencia/ausencia de TARGA en los pacientes infectados con el VIH que padezcan las enfermedades más frecuentes del Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante el año 2014.

Describir los antiretrovirales más frecuentemente usados en los pacientes infectados con el VIH que padezcan las enfermedades más frecuentes del Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante el año 2014.

Describir las edades en los pacientes infectados con el VIH que padezcan las enfermedades más frecuentes del Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante el año 2014.

Describir tiempo de TARGA en los pacientes infectados con el VIH que padezcan las enfermedades más frecuentes del Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante el año 2014.

Describir el CD4 final, inicial y más bajo en los pacientes infectados con el VIH que padezcan las enfermedades más frecuentes del Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante el año 2014.

## **I.5 Marco teórico**

### **I.5.1 Del ciclo de replicación del VIH**

El agente etiológico del SIDA es el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que pertenece a la familia Retroviridae, subfamilia lentivirus. Los cuatro retrovirus humanos reconocidos pertenecen a dos distintos subgrupos: virus linfotrópico de células T humano (VLTH-I) y VLTH-II, que son retrovirus transformadores; y el virus de la inmunodeficiencia humana VIH-1 y VIH-2, que ocasionan efectos citopáticos sea directa o indirectamente. (33)

A la microscopía electrónica, el virión del VIH es una estructura icosaédrica que contiene espículas externas constituidas principalmente por la proteína externa gp120 y la proteína transmembrana gp41. Al desprenderse el virión de la superficie de la célula infectada, incorpora varias proteínas del hospedero, incluyendo el antígeno del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase I y clase II en su bicapa lipídica.

El VIH es un virus RNA que característicamente presenta la enzima transcriptasa reversa para transcribir de manera inversa su RNA en DNA. El ciclo de replicación del VIH inicia con la unión de alta afinidad de la proteína

gp120 a través de una parte de su región V1 cerca al N terminal a su receptor en la célula hospedera, la molécula CD4. La molécula CD4 es una molécula de 55k-Da que se expresa en linfocitos T helper, macrófagos y células dendríticas. Una vez que el gp120 se une a la molécula CD4, el gp120 presenta un cambio conformacional que facilita la unión de alguno de su grupo de correceptores. Los dos principales correceptores para VIH-1 son CCR5 y CXCR4. Ambos receptores pertenecen a la familia de receptores celulares acoplados a proteína G de siete dominios transmembrana, el uso de alguno o ambos receptores para la entrada del virus, es un determinante importante para el tropismo celular del virus.(34) Algunas células dendríticas expresan una diversidad de receptores de lectina tipo C en su superficie, uno de los cuales es el DC\_SIGN (CD209), que también se une con gran afinidad al gp120, de esta manera la célula dendrítica facilita la unión del virus a la célula CD4, luego del acoplamiento de las células dendríticas con las células CD4. (35)

Luego de la unión del gp120 y su cambio conformacional, quedará expuesta la molécula gp41 que participará en la fusión con la célula hospedera al penetrar la membrana plasmática de la célula objetivo y luego enrollarse sobre sí mismo para juntar al virión y a la célula objetivo. Después de la fusión, el complejo de preintegración, compuesto de RNA viral, enzimas virales, rodeado por una cápside proteica, se libera en el citoplasma de la célula objetivo. A medida que el complejo de preintegración atraviesa el citoplasma para llegar al núcleo, la transcriptasa reversa viral cataliza la transcripción inversa del RNA hacia DNA, y la cápside se abre para liberar el DNA doble cadena resultante.

Con la activación de la célula, el DNA viral ingresa al poro nuclear y se integra a los cromosomas de la célula hospedera a través de la acción de la enzima viral integrasa. El provirus (DNA) se integra al DNA celular de preferencia en intrones de genes activos. El provirus podrá entonces entrar en una fase de latencia hasta una fase de producción activa.

Luego de la transcripción, el mRNA del VIH sufre el proceso de traducción en proteínas que son posteriormente modificadas para después formar la partícula viral. La salida de la partícula viral de la célula se produce a través de balsas lipídicas, aquí la partícula adquiere su envoltura externa. La proteasa viral escinde el precursor gag-pol y así se forma el virión maduro. (36)

En cuanto al reservorio del virus, los estudios apuntan a que puede encontrarse en los macrófagos tisulares (37,38). De la misma manera, una de las formas en que el VIH produce la disminución de linfocitos TCD4 y destrucción de ganglios linfáticos es mediante la piropoptosis. (39)

### **I.5.2 Infección crónica por VIH/SIDA patogenicidad e implicancia sistémica**

Desde hace algunos años se viene observando que los adultos infectados por VIH tienen un mayor riesgo de presentar enfermedades no relacionadas al VIH que sus pares no infectados, como lo demuestran los estudios ESPRIT y SMART. (25) Entre estas enfermedades no definidoras de SIDA se encuentran las enfermedades cardiovasculares, neurocognitivas, hepáticas, renales, algunos cánceres y la osteoporosis (40). Muchos factores contribuyen al aumento de estos eventos, como la toxicidad por el tratamiento, una alta prevalencia de factores de riesgo tradicionales (uso de drogas, obesidad, hipertensión, entre otros), disfunción inmune e inflamación.

La frecuencia de células T activadas, monocitos inflamatorios y citoquinas inflamatorias es mayor en adultos infectados tanto tratados como no tratados (41, 42). Asimismo los marcadores de coagulación se encuentran elevados en un paciente infectado por VIH (42). Ambas elevaciones se asocian a un aumento de riesgo de morbilidad y mortalidad en comparación con la población en general (43; 44).

Décadas de investigación llevan a varias conclusiones sobre las causas potenciales de inflamación: (1) La replicación de VIH contribuye directamente a la activación de células T (sin embargo, el número de células T específicas para VIH es una pequeña proporción de la población de células activadas, lo que sugiere mecanismos indirectos implicados) (45); (2) otros patógenos contribuyen a un alto nivel de activación de células T aunque se desconozca el motivo por el que estén elevadas células T antígeno específicas (46, 47); (3) La alteración de la mucosa intestinal mediada por VIH y la exposición crónica a productos microbianos de la mucosa como lipopolisacáridos es también un factor clave que dirige la inflamación (48); y (4) factores inmunoreguladores disfuncionales probablemente contribuyen a la inflamación persistente. Este ambiente inflamatorio crónico aparentemente ocasiona fibrosis en tejidos linfoides, lo cual genera falla regenerativa de células T CD-4 y enfermedad (49;50).

Mientras que los marcadores que mejor definen la función inmune en pacientes con infección VIH no tratada son el conteo absoluto de células T CD4 y la frecuencia de células T activas; cada vez más estudios señalan que la inflamación relacionada a monocitos y macrófagos es un mejor predictor y posible causa de progreso de la enfermedad. Estas células son las principales productoras de IL-6 y en estudios de largas cohortes se encontró que el aumento de IL-6 se correlaciona significativamente a una mayor mortalidad en comparación con personas sanas. (SMART, ESPRIT, SICAALT). La inflamación aumentada también se refleja en los marcadores sCD14, unido o no a LPS, el sCD163 y anomalías de la vía indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO). Así estos datos apuntan a que la activación crónica de la inmunidad innata contribuye a la morbilidad y mortalidad en adultos infectados por VIH.

La fisiopatología hasta ahora propuesta para la formación de ateromas, en la cual participan productos bacterianos circulantes, la inflamación, una dinámica alterada del flujo sanguíneo, lípidos proaterogénicos, se ve reforzada por el estado proinflamatorio continuo del VIH y la presencia de monocitos que posteriormente formarán las células espumosas de la placa

ateromatosa, es decir, el mismo proceso pero a una mayor velocidad; estos ateromas contribuirán al proceso de daño orgánico.

De similar manera, el VIH al destruir las células T CD4 del tejido linfático asociado a la mucosa (GALT), principalmente las que expresan el receptor CCR5, también destruye la mucosa intestinal y con esto permite la translocación microbiana. Si bien existen otras patologías que condicionan la translocación bacteriana, la infección por VIH se caracteriza por el daño inmunológico y estructural a la mucosa intestinal, puesto que también se produce apoptosis de los enterocitos y fibrosis de la lámina propia. Parte de la pérdida inmunitaria consiste en la disminución de células Th17, por medio de la vía de la indolamina 2,3-dioxigenasa 1 (51). Así el VIH altera la flora intestinal (disbiosis) y los productos bacterianos se translocan induciendo daño vascular. Los hepatocitos, las células hepáticas estrelladas y las células de Kupffer en el hígado activan las vías proinflamatorias y profibróticas (52; 53). Asimismo, el VIH disminuye las células de Kupffer y afecta la función hepática, reduciendo a su vez la capacidad hepática para reducir la translocación microbiana. (35) El proceso en mención se autorrenueva, de tal manera que aunque se disminuya la infección por VIH, por medio de la terapia antirretroviral, el ciclo continúa dañando el organismo mediante la respuesta inflamatoria sostenida. (54)

De la misma manera, se encontró correlación entre la carga viral y los niveles de dímero D, así como el inicio de terapia antirretroviral y disminución de niveles de dímero D (55-57) lo cual, junto; a observaciones realizadas desde 1992, apoyan la idea de que la replicación viral favorece un estado de hipercoagulación.

Los estudios de proyección matemática de producción de trombina, asociados a enfermedad coronaria y replicación de VIH, dan por resultado que la replicación por VIH incrementa el potencial de coagulación de forma similar al encontrado en síndromes coronarios agudos. (58, 59). De similar manera se encontró que las anormalidades inflamatorias y de coagulación descritas en poblaciones adultas infectados por VIH comparten muchas

similitudes con las observadas en adultos mucho mayores no infectados (60; 61).

### **I.5.3 Enfermedades crónicas en VIH**

Las personas infectadas por el VIH han mejorado su inmunidad y expectativa de vida debido a los tratamientos actualmente establecidos. (62) Sin embargo, los pacientes que tienen un adecuado control de la enfermedad mediante el TARGA, presentan aún un riesgo aumentado de mortalidad y morbilidad por enfermedades no definitivas de SIDA, como son las enfermedades cardiovasculares, neurocognitivas, disfunciones neuroendocrinas, renales y cánceres. (63,64)

En cuanto a las enfermedades cardiovasculares, se encuentra un riesgo de 2,5 veces en personas infectadas con VIH en comparación con sus controles. (65, 66) Estas enfermedades cardiovasculares son: infarto agudo de miocardio, enfermedad coronaria, ictus y la enfermedad vascular periférica. En la alteración hepática se considerará la cirrosis hepática, debido a que se encontró que era la patología digestiva más frecuente entre las enfermedades no definitivas de SIDA y que se presentaba con los niveles más bajos de CD4+. (27, 67) Respecto a la enfermedad renal, la nefropatía asociada a VIH (HIVAN), una glomerulopatía con glomeruloesclerosis focal y segmentaria con regiones de colapso, es una condición bien establecida relacionada al VIH. Además hay una alta prevalencia de proteinuria en pacientes VIH, y el nivel de proteinuria se asocia con el nivel de RNA VIH y el conteo de CD4. (68)

Diversos estudios evaluaron el riesgo de padecer neoplasias no definitivas de SIDA, entre ellos, el de Miller, Baker, Bormann, Erlandson, Huppler Hullsiek et al. encontraron que estas neoplasias tenían un hazard ratio ajustado (aHR) de 2.0(95% IC 1,6 – 2,4) para mortalidad, y que las neoplasias no definitivas de SIDA más frecuentes fueron: cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer anal, cáncer de mama, cáncer de piel y



cáncer de colon (69). Patel et al. encontraron que las neoplasias no definitorias de SIDA más frecuentes eran el cáncer de ano, vagina, hígado, pulmón, melanoma, orofaringe, leucemia, carcinoma colorrectal, carcinoma renal y LH. (70) Shiels et al. en su metanálisis encontraron un aumento significativo de los tumores relacionados con agentes infecciosos (ano, nasofaringe, hepatocarcinoma y LH) y con el tabaco (pulmón, riñón, laringe y estómago). (71) Fevereiro Maria do Carmo encontró además de estos cánceres, una elevada frecuencia de cáncer de vejiga en su centro. (72)

El Ministerio de Salud, en su norma técnica 097-MINSA/DGSP-V.01 – “NORMA TÉCNICA DE SALUD DE ATENCIÓN INTEGRAL DEL ADULTO/A CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)”, establece como tratamiento a los pacientes que recién lo iniciarán a dos fármacos inhibidores análogos de nucleótidos (zidovudina y lamivudina) asociado a un fármaco inhibidor no nucleótido de la transcriptasa reversa (efavirenz, nevirapina), en caso que el valor de Hemoglobina sea igual o mayor de 10mg/dL; de no ser así se debe reemplazar zidovudina por abacavir, didanosina o estavudina. (26)

En caso de primera falla, la norma técnica señala como medicamentos indicados a: Tenofovir (TDF), Lamivudina (3TC), Emtricitavina (FTC), Saquinavir, Lopinavir/ritonavir, y Atazanavir/ritonavir. Los medicamentos para segunda falla incluyen: tenofovir, darunavir, etravirina, raltegravir. (26)

Entre los efectos adversos relacionados a las enfermedades crónicas que investigamos se encuentra que abacavir, didanosina y también los inhibidores de proteasa se asocian a enfermedad cardiovascular (infarto agudo de miocardio, arritmia, cardiomiopatía, entre otros). Asimismo, el daño hepático podría asociarse al uso crónico de drogas hepatotóxicas, hepatotoxicidad presente en inhibidores nucleósidos, no nucleósidos e inhibidores de proteasa. El daño renal se asociaría tanto al uso de inhibidores nucleósidos, como al uso de inhibidores de proteasa. (73,74)

#### **I.5.4 Clasificación de los pacientes infectados por VIH/SIDA**

Los pacientes infectados por VIH/SIDA se clasifican según los CDC de 1992, con ampliación en 1993, en tres categorías de acuerdo a su recuento de células CD4, infección por VIH y características clínicas. La categoría A corresponde a los pacientes asintomáticos o infección aguda por HIV o que presenten linfadenopatía generalizada, en la categoría B se encontrarán los sintomáticos que no se encuentren en la categoría A ni C, en la categoría C se encontrarán aquellos que presenten una enfermedad definitoria de SIDA, a su vez estas categorías clínicas se subdividirán de acuerdo a la cantidad de linfocitos CD4+ que presenten; asimismo pertenecerán a la categoría C (SIDA) aquellos que presenten  $CD4+ < o = a 200 \text{ células/mm}^3$ .

## **CAPÍTULO II. ASPECTOS METODOLÓGICOS**

### **II.1 Tipo de investigación:**

Observacional, exploratorio, retrospectivo, de corte transversal

### **II.2 Población y muestra:**

#### **II.2.1 Población:**

Pacientes infectados por el VIH, atendidos (nuevos y continuadores) tanto hospitalizados como de forma ambulatoria en el HNERM en el año 2014. Para lo cual se buscarán todos los pacientes con diagnósticos de infección por VIH atendidos en el consultorio de VIH y hospitalizados, se imprimirá el resultado y de esta población ordenada alfabéticamente se extraerá la muestra. Finita: 2230

#### **II.2.2 Tipo de muestreo:**

Muestreo probabilístico aleatorizado sistemático

#### **II.2.3 Tamaño de la muestra:**

Dado que los estudios muestran como entidades más frecuentes el compromiso cardiovascular y los tumores no definitivos de SIDA, se considerará el compromiso cardiovascular, debido a que es un evento muy

estudiado, es en general el evento más frecuente y cuenta con clara relación de riesgo en pacientes infectados por VIH. (23)

Con la finalidad de poder seleccionar la muestra, se buscó en estudios realizados en Perú, se encontraron dos, los mencionados anteriormente, en el estudio prospectivo realizado en el HNGAI y HCH entre los años 2001 y 2003, se encontró disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en el 26,82% de los casos, sin embargo no podría utilizar este porcentaje debido a que no explora como variable al infarto agudo de miocardio, la disfunción diastólica puede originarse por diversos factores y esta puede ser tanto sintomática como no sintomática, lo cual no favorece al tamaño muestral. En el segundo, el estudio retrospectivo en el HNERM durante los años 1996 y 2002, se encontró que de 510 hospitalizaciones, existía compromiso cardiovascular en 10 pacientes, posiblemente por un subregistro, siendo esta una limitación en un estudio retrospectivo; en caso de tomar estos valores, constituiría una muestra insuficiente para el estudio.(32) El estudio que se propone, estudia el infarto agudo de miocardio y la presencia de ictus como entidades diferenciadas, porque el objetivo es estudiar cada enfermedad no definitiva de SIDA, por tanto el porcentaje a utilizar en la muestra estará en relación a frecuencia de IMA en esta población, el cual debe encontrarse entre los porcentajes encontrados en los dos estudios anteriores realizados en el Perú, este es entre 8 a 10%, que es el porcentaje de pacientes que desarrolla falla cardíaca sintomática en pacientes VIH.(74) Este porcentaje es mayor que la frecuencia de infarto de miocardio en la población en general, 3,5% para hombres y 1,7% para mujeres, como lo señala la American Heart Association (AHA). Este porcentaje es el que genera el mayor tamaño muestral entre las variables de este estudio.

De esta manera la muestra estaría conformada por  $n = 137$  sujetos

$$n = Z^2 (p)(q) / (d^2)$$

$n$  = tamaño de la muestra;  $Z$  = nivel de confianza (95%);  
 $p$  = proporción de casos (10%);  $q = 100 - p$ ;  $d$  = error permisible (5%).

$n = 137$  pacientes con diagnóstico VIH

### **II.3 Criterios de inclusión:**

- Pacientes a partir de 15 años de edad
- Pacientes diagnosticados con enfermedad de VIH, que hayan sido atendidos en hospitalización y/o consultorio de VIH sean nuevos o continuadores.

### **II.4 Criterios de exclusión:**

- Pacientes que no tengan alguna atención entre octubre del 2014 a enero del 2015
- Que no se cumplan con las disposiciones de la norma técnica 097-MINSA/DGSP-V.01 del MINSA para el diagnóstico de infección por VIH.

## II.5 Operacionalización de variables:

Variable	Dimensión	Indicador	Valores	Criterios de medición	Tipo de variable/indicador	Instrumento de Medición
<b>Infarto agudo de miocardio</b>	Clínica	IMA	Sí	Angina + cambio EKG, o angina + bioquímica, o bioquímica + EKG, o aparición de ondas Q nuevas significativas.	Cualitativo; Nominal; Dependiente	Historia Clínica
			No	No cumple con criterios de IMA		
<b>Enfermedad coronaria</b>	Quirúrgica	Enfermedad coronaria	Sí	Enfermedad coronaria que requiera bypass, stent, aterectomía o angioplastia percutánea	Cualitativo; Nominal; Dependiente	Historia Clínica
			No	No cumple con criterios de enfermedad coronaria		
<b>Enfermedad vascular periférica</b>	Imagenológica	Enfermedad vascular periférica	Sí	Pérdida de onda trifásica o disminución del lumen en arteriografía o flebografía en vasos no propios del corazón ni intracraneales; o tromboembolismo pulmonar.	Cualitativo; Nominal; Dependiente	Historia Clínica
			No	No cumple con criterios de enfermedad vascular periférica		

<b>Ictus</b>	Clínica	Ictus	Sí	Clínica + duración >24h + ausencia de otra explicación o TAC/RMN o Punción lumbar positiva	Cualitativo, nominal, Dependiente	Historia clínica
			No	No cumple con criterios de ictus		
<b>Falla renal</b>	Clínica	Insuficiencia renal estadio terminal (ESRD)	Sí	Necesidad de diálisis o trasplante renal, o filtrado glomerular estimado menor de 15 ml/min/1,73 m2 por fórmula MDRD por 3 meses	Cualitativo, nominal, dependiente	Historia clínica
			No	No cumple con los criterios de ESRD		
<b>Cirrosis hepática</b>	Clínica	Cirrosis hepática	Sí	Histología o clínica + TP/INR prolongado + hipoalbuminemia o Imagenología	Cualitativo, nominal, Dependiente	Historia clínica
			No	No cumple con criterios de cirrosis hepática		
<b>Cáncer de vejiga</b>	Anátomo-patológica	Cáncer de vejiga	Sí	Cistoscopia y/o biopsia positiva	Cualitativo, nominal, Dependiente	Historia clínica
			No	No cumple con criterios de cáncer de vejiga		
<b>Cáncer anal</b>	Anátomo-patológico	Cáncer anal	Sí	Examen físico, citología y/o biopsia positiva	Cualitativo; Nominal; Dependiente	Historia Clínica
			No	No cumple con criterios de cáncer anal		

<b>Cabeza y cuello</b>	Anátomo-patológico	Cáncer de cabeza y cuello	Sí	Biopsia positiva para cualquiera de: cavidad oral, faringe, laringe, senos paranasales y cavidad nasal, glándulas salivales.	Cualitativo; Nominal; Dependiente	Historia Clínica
			No	No cumple criterio de cáncer de cabeza y cuello		
<b>Cáncer de estómago</b>	Anátomo patológico	Cáncer de estómago	Sí	Biopsia positiva para cáncer de estómago	Cualitativo; Nominal; Dependiente	Historia Clínica
			No	No cumple criterio para cáncer de estómago		
<b>Cáncer de hígado</b>	Imagenológico	Hepatocarcinoma	Sí	Nódulo mayor de 1cm que resulte positivo al estudio por imagen de RM o TAC de triple fase. O nódulo de cualquier dimensión positivo a la biopsia	Cualitativo; Nominal; Dependiente	Historia Clínica
			No	No cumple criterios para hepatocarcinoma		
<b>Cáncer de pulmón</b>	Anatomopatológico	Cáncer de pulmón	Sí	Confirmación histopatológica de cáncer de pulmón	Cualitativa; Nominal; Dependiente	Historia Clínica



			No	No cumple criterio de cáncer de pulmón		
<b>Melanoma</b>	Anatomopatológico	Melanoma	Sí	Biopsia confirmatoria de melanoma	Cualitativa; Nominal; Dependiente	Historia Clínica
			No	No cumple criterio diagnóstico de melanoma		
<b>Cáncer de colon</b>	Anatomopatológico	Cáncer de colon	Sí	Invasión de submucosa por neoplasia.	Cualitativo, nominal, Dependiente	Historia clínica
			No	No cumple criterio de cáncer de colon		
<b>Cáncer de recto</b>	Anatomopatológico	Cáncer de recto	Sí	Invasión de submucosa por neoplasia	Cualitativo, nominal, Dependiente	Historia clínica
			No	No cumple con criterio de cáncer de recto		
<b>Carcinoma renal</b>	Imagenológica	Carcinoma renal	Sí	TAC/TEM o RMN o biopsia compatibles. En caso de sospechar de carcinoma urotelial, descartar con ureteroscopía o citología	Cualitativo, nominal, Dependiente	Historia clínica
			No	No cumple con criterio de carcinoma renal		
<b>Linfoma de Hodgkin</b>	Anatomopatológica	Linfoma de Hodgkin	Sí	Biopsia compatible con linfoma de Hodgkin con/sin inmunohistoquímica	Cualitativo, nominal, Dependiente	Historia clínica
			No	No cumple criterio de linfoma de Hodgkin		
<b>Leucemia</b>	Anatomopatológica	Leucemia	Sí	LLA: >20% linfoblastos en MO. LMA: =>20% blastos en MO o sangre, <20% si genotipo característico. LMC: Leucocitosis +	Cualitativo, nominal, Dependiente	Historia clínica

				citometría de flujo, FISH, citogenética o PCR (+)		
			No	No cumple criterios para leucemia		
Proteinuria	Laboratorial	Proteinuria		Proteínas en orina > 150 mg/24h, o Razón proteína en orina/creatinina sérica al azar: =>150 mg/g, o Tira reactiva de proteína: => 1. Por 3 meses	Cuantitativo, nominal, Dependiente	Historia clínica
			Sí			
			No	No cumple con criterio de Proteinuria		
Carcinoma basocelular de piel	Anatomopatológico	Carcinoma basocelular de piel	Sí	Confirmado por biopsia	Cualitativa nominal, Dependiente	Historia clínica
			No	No cumple criterio de carcinoma basocelular		
Carcinoma espinoso de piel	Anatomopatológico	Carcinoma espinoso de piel	Sí	Confirmado por biopsia de piel	Cualitativa, nominal, dependiente	Historia clínica
			No	No cumple criterio de carcinoma espinoso		
Anemia	Laboratorial	Anemia	Sí	Varón: Hb < 13 g/dL Mujer: Hb < 12 g/dL Se tomará el último valor	Cuantitativa, nominal, dependiente	Historia clínica
			No	No cumple con criterio de anemia		
Hipertensión arterial	Clínica	Hipertensión arterial	Sí	PAS = o > 140 y/o PAD = o > 90 en 2 tomas con diferencia de 2 minutos, en caso de HTA 1 confirmar en 2 meses, HTA 2 confirmar dentro de 1 mes.	Cuantitativa, nominal, dependiente	Historia clínica
			No	No cumple criterios de hipertensión arterial		
Hombre que tiene sexo con hombre	Sociodemográfica	HSH	Sí	Historia de relación sexual entre hombres	Cualitativa, nominal, independiente	Historia clínica
			No	No presenta historia de relación sexual entre hombres		
Terapia antiretroviral	Clínica	TARGA	Sí	Inició esquema de TARGA	Cualitativa, nominal,	Historia clínica

<b>de gran actividad</b>			No	No inició esquema de TARGA	independiente	
<b>Tiempo en TARGA</b>	Clínica	TiTARGA	Número de meses	Número de meses recibiendo TARGA	Cuantitativa, de intervalo, independiente	Historia clínica
<b>CD4 al inicio de TARGA</b>	Laboratorial	CD4I	Nivel de CD4	Nivel de CD4 previo más cercano al inicio de TARGA, en caso de no existir, se considerará el más cercano al inicio de TARGA	Cuantitativa, de intervalo, independiente	Historia clínica
<b>CD4 más bajo</b>	Laboratorial	CD4B	Nivel de CD4	Nivel de CD4 más bajo encontrado en su historia clínica	Cuantitativa, nominal, independiente	Historia clínica
<b>CD4 final</b>	Laboratorial	CD4F	Nivel de CD4	Último CD4+ encontrado en su historia clínica	Cuantitativa, nominal, independiente	Historia clínica

Se recogerán los datos de las historias clínicas tal como fueron operacionalizadas.

Se utilizarán las definiciones utilizadas en el estudio SMART, en caso de que alguna de las variables no tenga definición en el estudio SMART se utilizarán definiciones internacionalmente aceptadas, no se seguirá el criterio de “serious non-aids defining cancers” debido a que el trabajo que presento pretende abarcar un mayor espectro de enfermedades, sin embargo se considerarán como variables separadas las introducidas en este estudio de las ya definidas por el estudio SMART, de manera que no se pierda validez externa y a la vez se siga estudiando aquello que nuestro problema de investigación plantea.

### **II.5.1 Variables.-**

En extenso, se describen las variables que fueron recogidas de las historias clínicas.

Infarto Agudo de Miocardio:

Un diagnóstico confirmado de hospitalización por Infarto agudo de miocardio (IMA) requiere lo siguiente: A + B, A + C o B + C

- (A) Síntomas (como dolor torácico) de al menos 20 minutos de duración compatible con dolor isquémico de miocardio.
- (B) Cambios electrocardiográficos compatibles con IMA, como nueva elevación persistente del ST de  $\geq 0,1\text{mV}$  o Ondas Q patológicas nuevas (QRS  $>0,04$ ) cada uno en derivaciones contiguas.
- (C) Un marcador bioquímico compatible con IMA, como:
  - 1. CK total de al menos 2 veces el límite superior de lo normal con una fracción MB de  $>5\%$  del total CK, o
  - 2. Troponina  $>2$  veces el límite superior normal, o
  - 3. Tasa LDH1/LDH2  $\geq 1$  (27)

IMA silente requiere la aparición de ondas Q nuevas significativas con o sin cambios en la morfología de la onda de repolarización STT determinado por la comparación de línea de base del Minnesota Code y EKGs de seguimiento. (27)

Enfermedad coronaria crónica:

Para enfermedad coronaria que requiere cirugía se definirá como: 1) bypass con injerto en arteria coronaria; 2) implante de stent en arteria coronaria; 3) aterectomía de arteria coronaria; o 4) angioplastia transluminal percutánea. (27)

Enfermedad Vascular periférica: arterial, venosa, linfática (75). Con el objetivo de controlar mejor las variables, se seleccionarán la enfermedad arterial periférica y la enfermedad venosa periférica.

### Enfermedad arterial periférica

Definida como pérdida de la onda trifásica en la ecografía Doppler modalidades: onda continua o Duplex;(76) o que en la angiografía convencional se evidencie disminución del lumen arterial, en arterias que no sean intracraneales ni propias del corazón. (77) También pertenecerán a esta categoría, los aneurismas abdominales – sólo abdominales para no alterar la validez externa-. En todos los casos debe existir confirmación de la enfermedad arterial periférica por un especialista en cirugía de tórax y cardiovascular.

### Enfermedad venosa periférica

Definida por obstrucción del trayecto del vaso venoso mediante ecografía doppler, sea pulsado o continuo, o flebografía. (78) Presencia de tromboembolismo pulmonar, definido por tomografía informada por radiólogo, luego de presentar clínica o historia de enfermedad venosa periférica.

### Ictus

Un diagnóstico confirmado de ictus requerirá A + B + C o D o E

- (A) Hallazgos objetivos inequívocos o un déficit neurológico focalizador (con o sin inicio reciente de cefalea severa y pérdida de conciencia)
- (B) Duración mayor de 24 horas
- (C) Ausencia de otro proceso patológico que cause déficit neurológico, como neoplasia, hematoma subdural, angiografía cerebral, o trastorno metabólico.
- (D) Diagnóstico de ictus basado en una anomalía demostrado por TAC o RMN consistente con signos o síntomas neurológicos comunes

(E) Punción lumbar positiva (para hemorragia subaracnoidea).(27)

### Falla Renal

Con la finalidad de controlar mejor la variable, en este estudio se utilizará la definición del estudio SMART

- 1) Necesidad de diálisis o trasplante renal para preservar la vida (27)
- 2) Tasa de filtración glomerular estimada, en base a creatinina sérica, menor a 15 mL/min/m<sup>2</sup> por al menos 3 meses, según la ecuación del Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study según Levey,(79) como lo recomienda la Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) en su guía del año 2012. (80)

### Cirrosis Hepática

Que cumpla los criterios A o B + C + D o E

- (A) Evidencia histológica obtenida por biopsia hepática o autopsia.
- (B) Evidencia clínica de cirrosis (al menos uno de los siguientes debe estar presentes: ascitis, encefalopatía hepática, o varices gástricas o esofágicas).
- (C) Tiempo de protrombina(TP) o INR aumentado
- (D) Albúmina < 3.0g/dL o < 30g/L
- (E) Estudio de imagen consistente con cirrosis según la opinión del radiólogo. (27)

### Cáncer de Vejiga

Diagnóstico mediante cistoscopia y/o biopsia. (81)

## Cáncer Anal

Diagnosticado mediante examen físico, citología y/o biopsia (82)

## Cáncer de Cabeza y Cuello

Requiere de la confirmación histopatológica para neoplasia maligna de cualquiera de: cavidad oral, faringe, laringe, senos paranasales y cavidad nasal, glándulas salivales. (83)

## Cáncer de Estómago

Requiere confirmación por biopsia. (84)

## Cáncer de Hígado

Nódulo mayor de 1cm que resulte positivo al estudio por imagen de resonancia magnética o tomografía computarizada de triple fase. O nódulo de cualquier dimensión positivo a la biopsia (85)

## Cáncer de Pulmón

Diagnosticado mediante histopatología: biopsia prequirúrgica, citología o microscopía de pieza quirúrgica. (86,87)

## Melanoma

Diagnosticado mediante biopsia. (88)

## Cáncer de Colon

Invasión de submucosa por neoplasia, confirmado histopatológicamente.  
(89)

## Cáncer de Recto

Invasión de submucosa por neoplasia, confirmado histopatológicamente.  
(90)

## Carcinoma Renal

Diagnóstico mediante: Tomografía axial computarizada o tomografía helicoidal múltiple o resonancia magnética nuclear o biopsia.

En caso de sospechar de carcinoma urotelial (masa central), descarte mediante:

- Ureteroscopia con biopsia
- Citología, cuando la cistoscopia de vejiga es normal o se ha descartado un carcinoma in situ de vejiga o uretra prostática.  
(91,92)

## Linfoma Hodgkin

Biopsia evaluada por patólogo que determina linfoma de Hodgkin, de ser necesario evaluará con inmunohistoquímica. (93)

## Leucemia

Leucemia linfoblástica aguda (LLA):

El diagnóstico de LLA se definirá por la demostración de linfoblastos en médula ósea en un 20% según aspirado de médula ósea (AMO) o biopsia, incluyendo:



Evaluación morfológica en Wright-Giemsa del AMO y evaluación en hematoxilina-eosina de la biopsia.(94)

Leucemia mieloide aguda:

Se diagnosticará la LMA como  $\Rightarrow$  20% de blastos en médula ósea o sangre. Puede realizarse un diagnóstico de LMA con menos del 20% en pacientes con anomalías citogenéticas recurrentes (t(15;17), t(8;21), t(16;16), inv(16)). (95)

Leucemia mielógena crónica

Hemograma con leucocitosis y alguno de los siguientes:

- a) Sangre periférica: citometría de flujo o FISH o citogenética o PCR en sangre periférica compatible
- b) Médula ósea: citometría de flujo o FISH o citogenética o PCR en médula ósea compatible (96)

Proteinuria

Se definirá de la siguiente manera:

Proteínas en orina  $\Rightarrow$  150 mg/24h, o

Razón proteína en orina/creatinina sérica al azar:  $\Rightarrow$  150 mg/g, o

Tira reactiva de proteína:  $\Rightarrow$  1+. Por al menos 3 meses.(97,98,99 )

Carcinoma Basocelular de Piel

Confirmado por biopsia (100)

## **Carcinoma de Células Escamosas de Piel**

Confirmado por biopsia (101)

## **Anemia**

Se definirá anemia como un valor de hemoglobina  $< 13\text{g/dL}$  en varones o  $< 12\text{g/dL}$  en mujeres (102)

## **Hipertensión Arterial**

Presión arterial sistólica = o  $> 140$  y/o Presión arterial diastólica = o  $> 90$  en 2 tomas con diferencia de 2 minutos, en caso de HTA 1 confirmar en 2 meses, HTA 2 confirmar dentro de 1 mes. (103,104)

## **II.6 Técnica de Recolección de Datos. Descripción de los instrumentos**

En el presente proyecto la recolección de datos se realizará mediante la técnica de análisis de fuentes secundarias de datos, es decir una vez identificados el número de casos que participarán en nuestro estudio, se procederá a analizar las variables propuestas para este estudio a través de la recolección de la información mediante la historia clínica de cada una de los participantes en el estudio.

Para obtener los datos necesarios para nuestras variables se aplicará una ficha de recolección de datos, con códigos para cada caso, confeccionada electrónicamente de manera que la información pueda enlazarse a la base de datos.

## **II.7 Técnicas para el procesamiento de la Información**

Para realizar la base de datos, la ficha de recolección de datos y describir las variables se utilizará Microsoft Excel 2013. De acuerdo al objetivo general y a los objetivos específicos, se determinarán las frecuencias absolutas y las frecuencias relativas, posteriormente se determinarán las prevalencias. De esta manera se utilizarán las siguientes gráficas y tablas:

Se describirá en una tabla las características sociodemográficas que describen a la muestra, utilizadas en este estudio.

Se presentará en una tabla las enfermedades por orden de frecuencia así como su frecuencia absoluta y relativa.

Se presentará en una tabla los fármacos antirretrovirales por orden de frecuencia así como su frecuencia absoluta y relativa.

Se presentará en una tabla las enfermedades más frecuentes con los fármacos antirretrovirales más frecuentemente usados en cada enfermedad.

Se presentará en gráfico de cajas las edades según las enfermedades ordenadas en orden de frecuencia.

Se presentará en un gráfico de barras las enfermedades por orden de frecuencia con el tiempo en TARGA.

Se presentará en gráfico de barras las enfermedades por orden de frecuencia con presencia de SIDA.

Se presentará en gráfico de barras las enfermedades más frecuentes con valores de CD4 al inicio de TARGA, CD4 más bajo y último CD4.

Posteriormente se describirán las prevalencias señaladas.

## **II.8 Aspectos éticos**

En este trabajo es necesario que se acceda a las historias clínicas de los participantes, siendo las historias clínicas de por sí de carácter confidencial, el hecho de que nosotros accedamos a este tipo de información crea un problema ético.

Sin embargo se considera que no es necesario informar a los pacientes sobre la revisión de sus historias clínicas debido a que esto no representa ninguna desventaja para los mismos porque se respetará su privacidad al momento de la recolección de datos ya que no se anotaran nombres, ni

apellidos, ni alguna forma de identificación personal. Todas las fichas sólo tendrán códigos, para que los datos recogidos sean de un mismo paciente y se mantengan los datos en el anonimato.

Para poder realizar el trabajo se deberá contar con la aprobación por el Comité de Ética de la Facultad y del HNERM y la autorización de la autoridad del hospital.

### CAPÍTULO III. RESULTADOS

Se recopiló un total de 137 historias clínicas de pacientes infectados por VIH, de los cuales 29 fueron del género femenino, el grupo etario más frecuente de los pacientes se encontró entre 40 a 44 años, siendo la mediana 44, y el 50% central entre 37 y 52 años, siendo la desviación cuartilar de 7.5; la media resultó ser de 45.83 años con una desviación estándar de 11,96 años, la moda fue de 44 años de edad. Asimismo hubieron 106 pacientes en estadio SIDA, se encontró que 52 pacientes fueron hombres que tuvieron relaciones sexuales con hombres (HSH) y en la muestra se encontró un paciente que usó drogas endovenosas.(Tabla 1)

**Tabla 1. Características demográficas, pacientes en estadio SIDA**

Categoría	n	%
género femenino	29	21.17
grupos etarios		
15-19	1	0.73
20-24	0	0.00
25-29	7	5.11
30-34	17	12.41
35-39	17	12.41
40-44	29	21.17
45-49	19	13.87
50-54	18	13.14
55-59	8	5.84
60-64	9	6.57
65-69	8	5.84
70-74	3	2.19
75-79	0	0.00
80-84	1	0.73
SIDA	106	77.37
HSH	52	37.96

Uso drogas EV	1	0.73
HSH: hombre que tiene sexo con hombre, EV: hace referencia a endovenosas		

En cuanto a las características clínicas y eventos en la muestra, el nivel de CD4 inicial presentó una mediana de 188.5 células por microlitro de sangre, el CD4 más bajo la presentó de 148.5 cel/uL y la mediana para el CD4 final fue de 485.5 cel/uL. (Tabla 2)

**Tabla 2. Medianas de los valores de los niveles de CD4+**

Categorías	Mediana	Intervalo cuartilar
CD4I	188.5	(81-269)
CD4B	148.5	(72-248)
CD4F	485.5	(330-679)

CD4I: CD4 inicial, CD4B: CD4 más bajo, CD4F: CD4 final

En cuanto al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), 133 pacientes lo recibían, la mediana del tiempo que recibieron TARGA en meses fue de 92 meses, la mediana del tiempo que transcurrió entre la fecha de diagnóstico y el inicio de TARGA en días fue de 179 días. El antirretroviral más utilizado fue lamivudina, 97%, y los menos utilizados fueron emtricitabina y entecavir, 0.73% y 0.73%, del total de pacientes de la muestra. (Tabla 3)

**Tabla 3.- TARGA, uso de fármacos antirretrovirales**

Categorías	n o mediana	% o intervalo cuartilar
TARGA	133	97.08
TiTARGA (meses) <sup>+</sup>	92	(40.5-131)
TiDx-TARGA (días) <sup>+</sup>	179	(55-556)
Frecuencia de uso de los fármacos		
Lamivudina	133	97.08
Zidovudina	116	84.67
Efavirenz	106	77.37
Ritonavir	64	46.72

Estavudina	44	32.12
Abacavir	44	32.12
Lopinavir	44	32.12
Didanosina	35	25.55
Saquinavir	29	21.17
Indinavir	25	18.25
Nelfinavir	20	14.60
Atazanavir	19	13.87
Tenofovir	16	11.68
Darunavir	6	4.38
Raltegravir	6	4.38
Etravirina	5	3.65
Nevirapina	2	1.46
Enfuvirtide	2	1.46
Emtricitabina	1	0.73
Entecavir	1	0.73

TiDx\_TARGA: tiempo desde diagnóstico hasta inicio de TARGA, TiTARGA: tiempo en TARGA

+ Mediana e intervalo cuartilar

En esta muestra 14 pacientes presentaron hipertensión arterial, se encontró proteinuria en 5 pacientes, el promedio del valor de hemoglobina fue de 13,79 mg/dL, presentando anemia 29 pacientes (tabla 4).

**Tabla 4. Hipertensión arterial, proteinuria y anemia**

Evento	n o promedio	% o DE
HTA	14	10.22
Proteinuria	5	3.65
Hb*	13.79	1.82
Anemia	29	21.17

HTA: hipertensión arterial, Hb: valor de Hemoglobina, % : porcentaje, DE: desviación estándar.

\* Promedio y DE

Respecto a las enfermedades no definitivas de SIDA, 5 pacientes presentaron enfermedad vascular periférica, 2 pacientes presentaron ictus, 1 paciente presentó cirrosis hepática, 1 falla renal y 1 linfoma de Hodgkin, 127



pacientes no presentaron alguna enfermedad no definitiva de SIDA. (Tabla 5)

**Tabla 5. Frecuencia y prevalencia de enfermedades no definitorias de SIDA en la muestra**

Enfermedad	n	%	Prevalencia (por 1000)
NE	127	92.70	9.27
EVP	5	3.65	0.37
Ic	2	1.46	0.15
EHC	1	0.73	0.07
ERC	1	0.73	0.07
LH	1	0.73	0.07
Otros	0	0.00	0.00

NE: no enfermedad, EVP: enfermedad vascular periférica, Ic: ictus, EHC: Cirrosis, ERC: falla renal

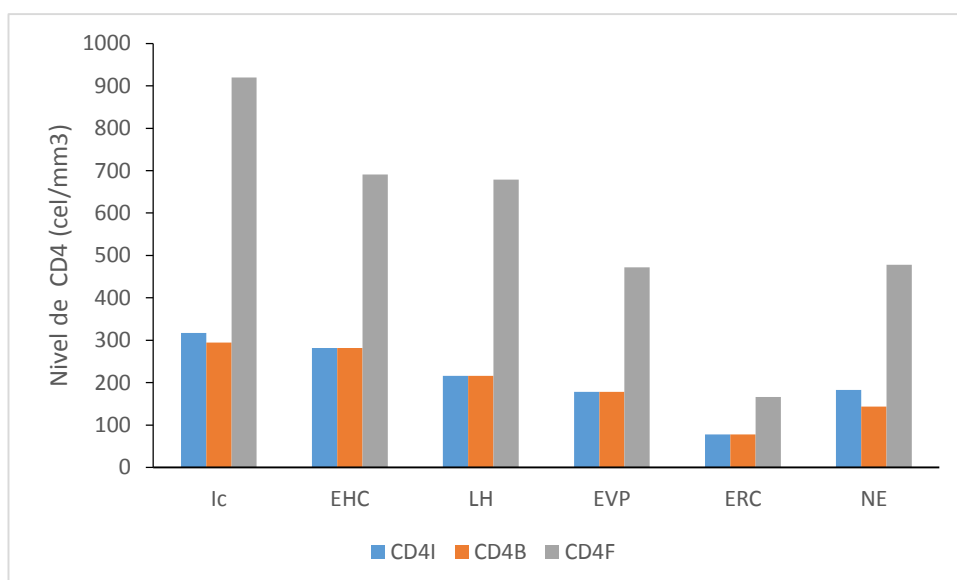
En cuanto a los niveles de CD4 para las distintas enfermedades no definitorias de SIDA, se encontraron que las medianas de los CD4 inicial, más bajo y final resultaban mayores para las enfermedades no definitorias de SIDA que en aquellos que no presentaban alguna enfermedad (NE), a excepción de la falla renal terminal, donde todos estos valores resultaron menores que la mediana de los NE, asimismo mientras que el CD4 inicial de los pacientes con enfermedad vascular periférica fue de 178 cel/uL, el CD4 inicial de los pacientes NE fue de 183 cel/uL. (tabla 6, figura 1)

**Tabla 6.- Medianas para los valores de CD4+ en las enfermedades no definitorias de SIDA**

Enfermedades	CD4I	CD4B	CD4F
	(Cel/mm3)	(cel/mm3)	(cel/mm3)
Ic	317	294.5	919.5
EHC	282	282	691

LH	216	216	679
EVP	178	178	472
ERC	78	78	166
NE	183	143.5	478

Ic: Ictus, EHC: cirrosis hepática, EVP: enfermedad vascular periférica, ERC: falla renal, LH: linfoma de Hodgkin, NE: no enfermedad



**Figura 1. Medianas de enfermedades no definitorias de SIDA de acuerdo a niveles de CD4+.**

Ic: Ictus, EHC: cirrosis hepática, EVP: enfermedad vascular periférica, ERC: falla renal, LH: linfoma de Hodgkin, NE: no enfermedad, CD4I: CD4 inicial, CD4B: CD4 más bajo, CD4F: CD4 final.

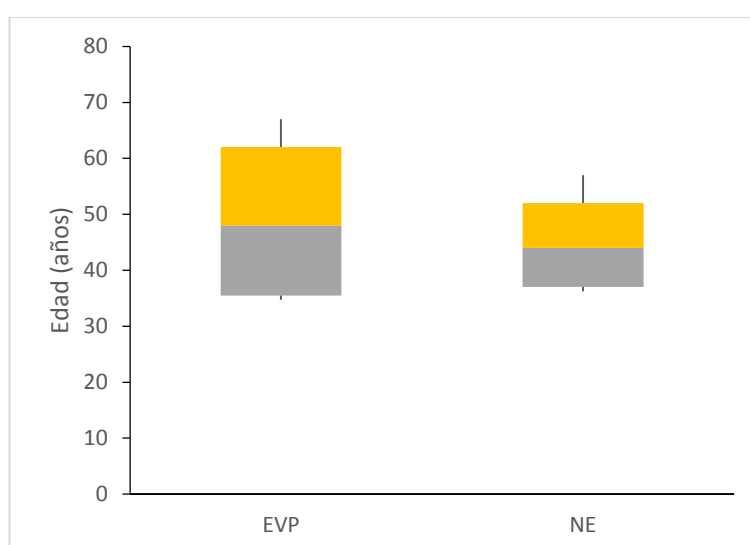
Los pacientes con cirrosis hepática, linfoma de Hodgkin, ictus, falla renal, enfermedad vascular periférica y los pacientes sin enfermedad no definitoria de SIDA, presentaron tiempos en TARGA de 162 meses el mayor, cirrosis hepática, y 65 meses el menor, enfermedad vascular periférica. (tabla 7)

**Tabla 7. Medianas de tiempo en TARGA para las enfermedades no definitorias de SIDA**

Enfermedad	Ti_TARGA
	<i>meses</i>
EHC	162
LH	160
Ic	137.5
ERC	71
EVP	65
NE	91

EHC: cirrosis hepática, LH: linfoma de Hodgkin, Ic: Ictus, ERC: falla renal, EVP: enfermedad vascular periférica, NE: no enfermedad, Ti\_TARGA: Tiempo en TARGA

Los pacientes con enfermedad vascular periférica presentaron una mediana de 48 años, encontrándose el 50% central entre 35.5 y 62 años de edad, en tanto que los pacientes sin enfermedad no definitoria de SIDA tuvieron una mediana de 44 años de edad, situándose el 50% central entre 37 y 52 años de edad (figura 2).



**Figura 2. Cuartiles de edades para la enfermedad vascular periférica y no enfermedad.**

EVP: enfermedad vascular periférica, NE: no enfermedad.

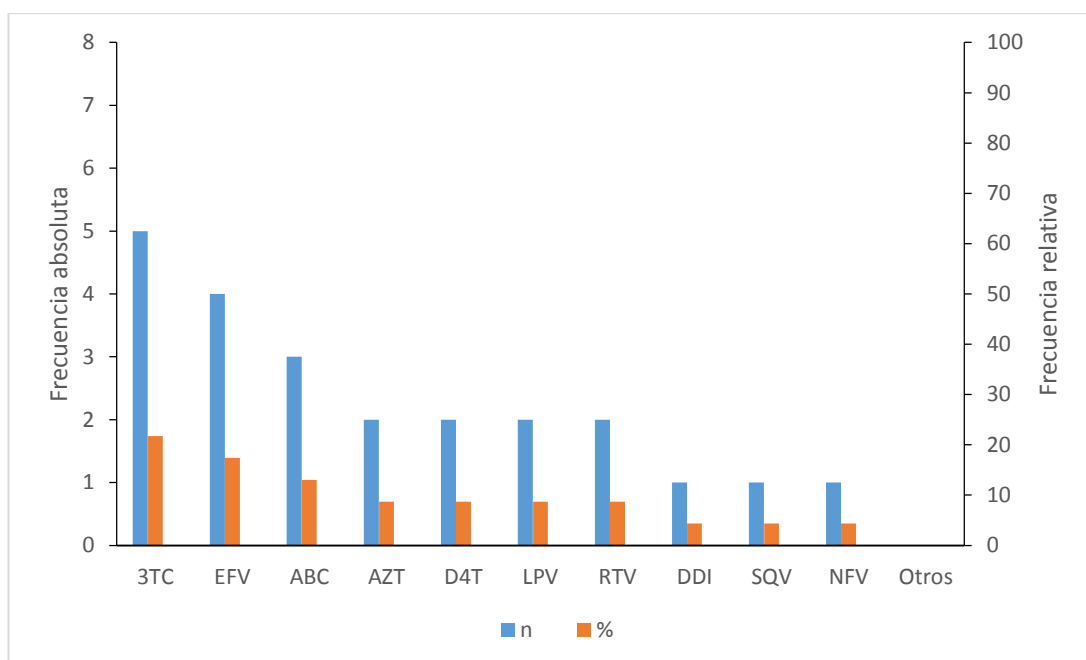
La medianas de las edades de los pacientes con enfermedad no definitiva de SIDA fueron de 61; 49; 48; 42.5 y 44 años de edad para enfermedad renal crónica, enfermedad hepática crónica, enfermedad vascular periférica, ictus y ausencia de enfermedad no definitiva de SIDA, respectivamente.(Tabla 8)

**Tabla 8. Medianas de edades de acuerdo a cada enfermedad.**

Enfermedad	Edad años
LH	65
ERC	61
EHC	49
EVP	48
NE	44
Ic	42.5

EHC: cirrosis hepática, LH: linfoma de Hodgkin, Ic: Ictus, ERC: falla renal, EVP: enfermedad vascular periférica, NE: no enfermedad,

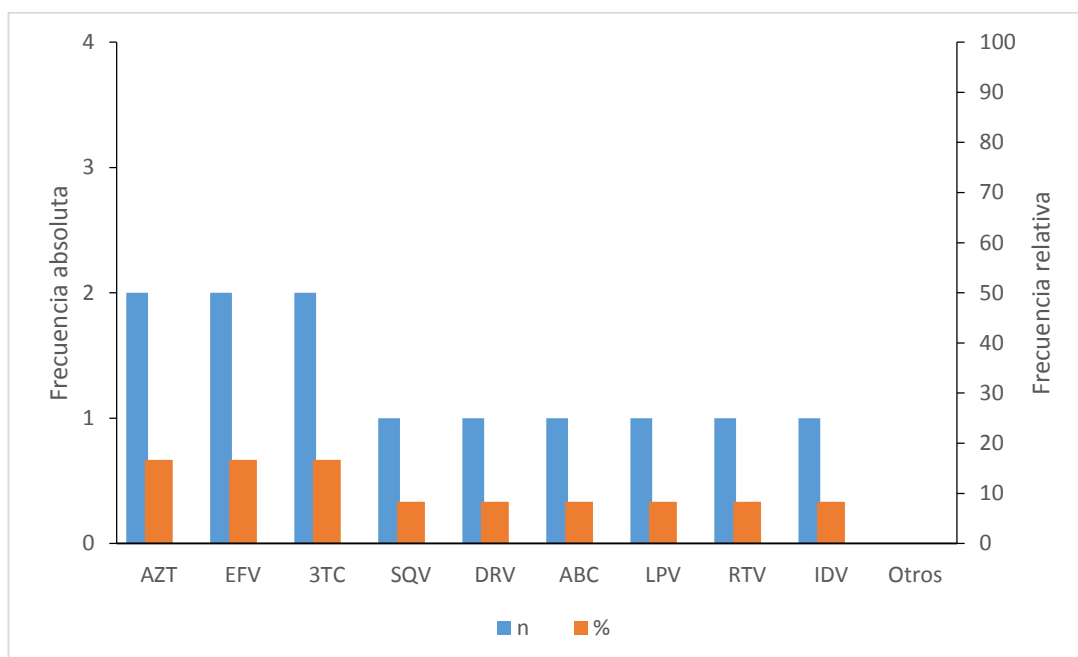
Se encontró que las drogas más usadas por los pacientes con enfermedad vascular periférica fueron lamivudina, efavirenz, abacavir, zidovudina, estavudina, lopinavir, ritonavir. (figura 3)



**Figura 3. Antirretrovirales más utilizados en pacientes con enfermedad vascular periférica.**

3TC: lamivudina, EFV: efavirenz, ABC: abacavir, AZT: zidovudina, D4T: estavudina, LPV: lopinavir, RTV: ritonavir, DDI: didanosina, SQV: saquinavir, NFV: nelfinavir.

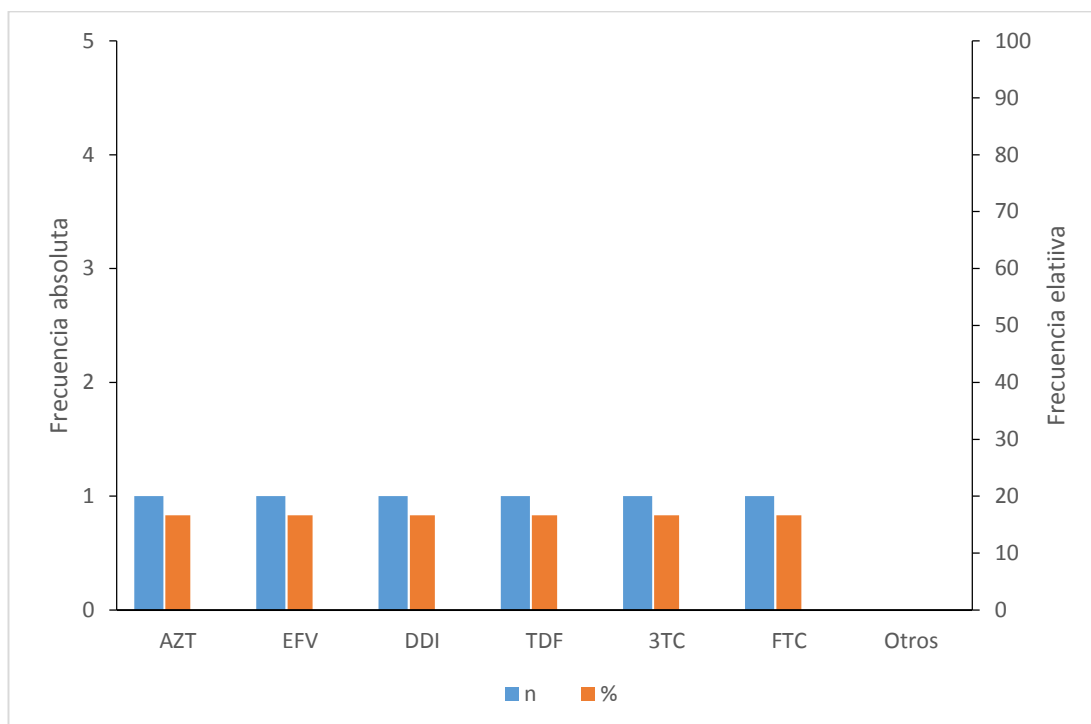
Respecto a ictus, los antirretrovirales más usados fueron zidovudina, efavirenz, lamivudina (figura 4).



**Figura 4. Antirretrovirales más utilizados en pacientes con ictus.**

AZT: zidovudina, EFV: efavirenz, 3TC: lamivudina, SQV: saquinavir, DRV: darunavir, ABC: abacavir, LPV: lopinavir, RTV: ritonavir, IDV: indinavir.

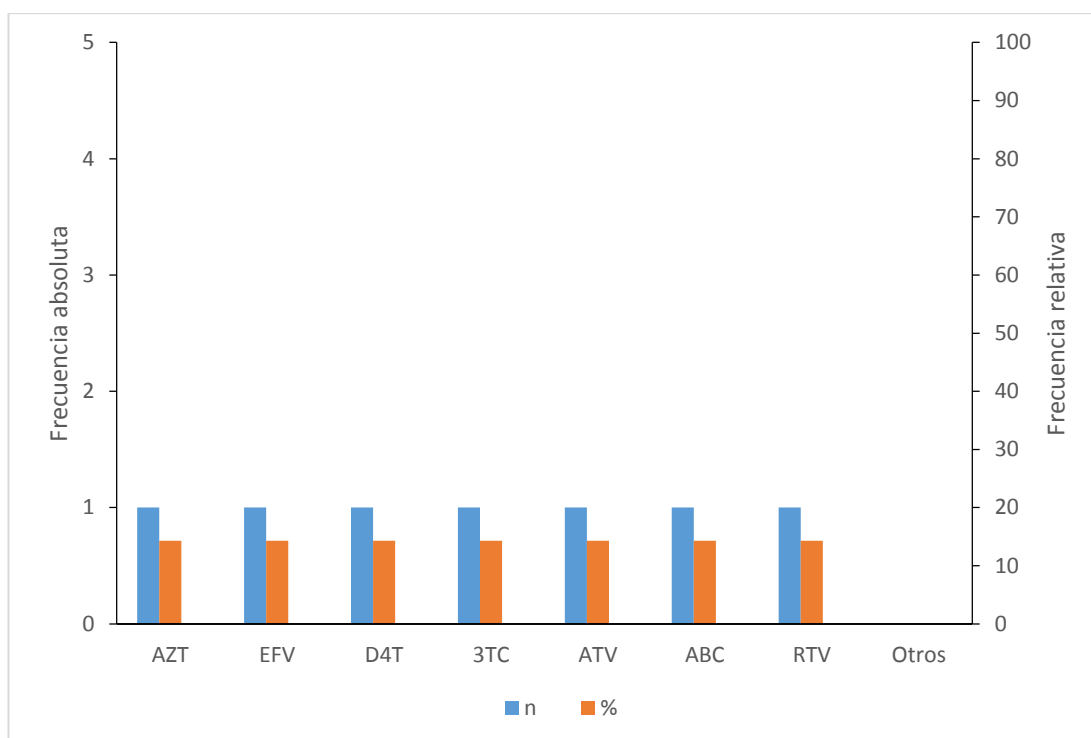
En cuanto a cirrosis hepática, las drogas más utilizadas fueron zidovudina, efavirenz, didanosina, tenofovir, lamivudina y emtricitabina (figura 5).



**Figura 5. Antirretrovirales más utilizados en pacientes con cirrosis hepática.**

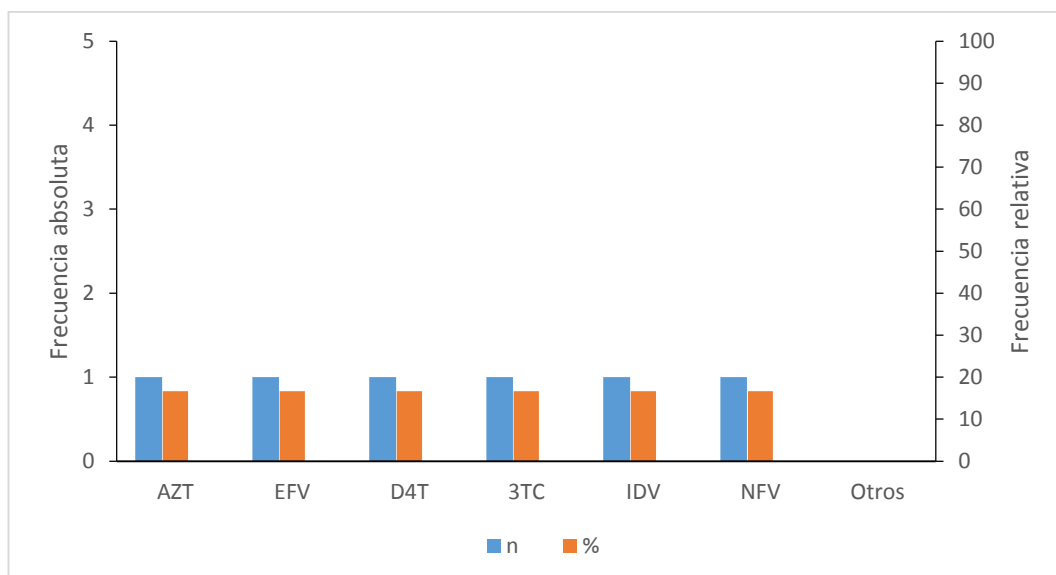
AZT: zidovudina, EFV: efavirenz, DDI: didanosina, TDF: tenofovir, 3TC: lamivudina, FTC: emtricitabina.

En la falla renal, se utilizó más zidovudina, efavirenz, estavudina, lamivudina, atazanavir, abacavir y ritonavir (figura 6)



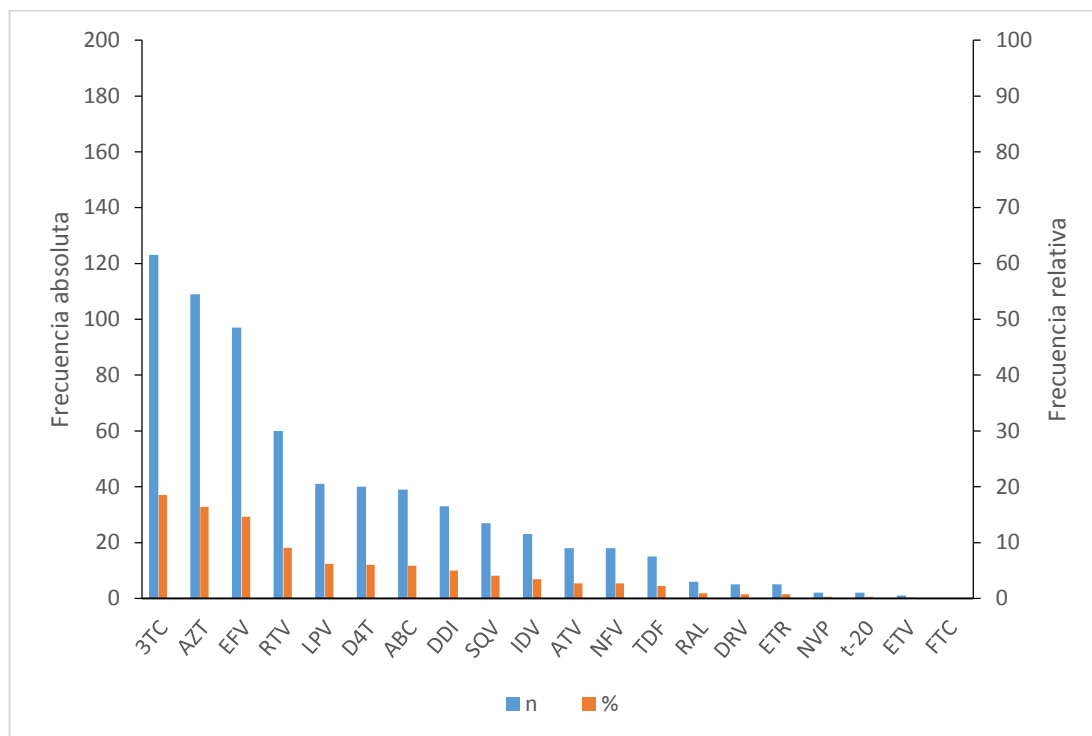
**Figura 6. Antirretrovirales más utilizados en pacientes con falla renal.**  
AZT: zidovudina, EFV: efavirenz, D4T: estavudina, 3TC: lamivudina, ATV: atazanavir, ABC: abacavir, RTV: ritonavir.

Respecto a linfoma de Hodgkin, los antirretrovirales más usados fueron zidovudina, efavirenz, estavudina, lamivudina, indinavir y nelfinavir (figura 7).



**Figura 7. Antirretrovirales más utilizados en pacientes con linfoma de Hodgkin.**  
AZT: zidovudina, EFV: efavirenz, D4T: estavudina, 3TC: lamivudina, IDV: indinavir, NFV: nelfinavir.

En aquellos pacientes que no presentaron alguna enfermedad no definitiva de SIDA utilizaron más lamivudina, zidovudina, efavirenz, ritonavir y lopinavir (figura 8).

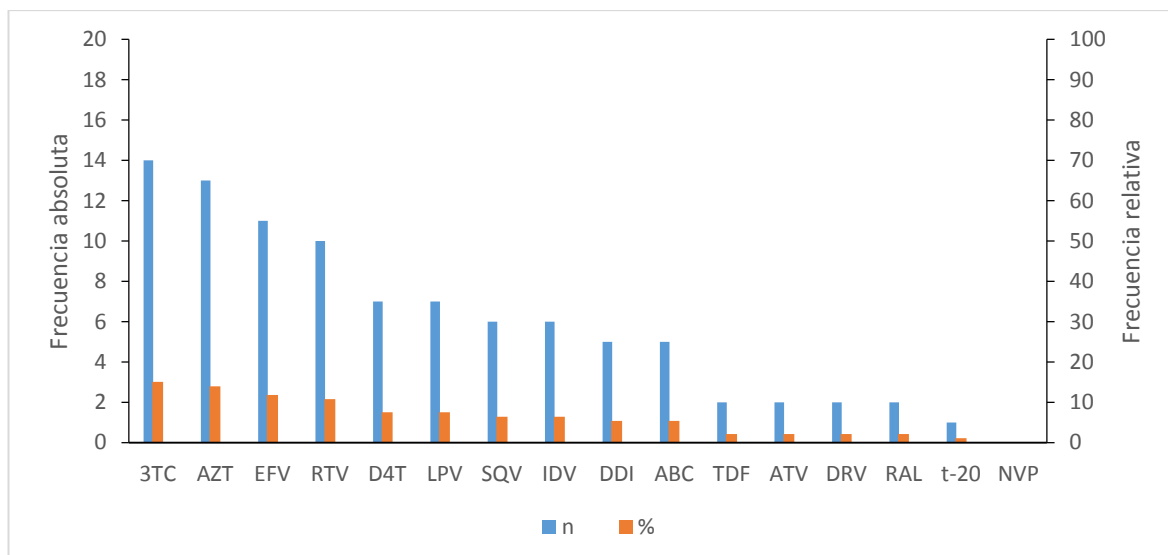


**Figura 8. Antirretrovirales más utilizados en pacientes sin enfermedades no definitorias de SIDA.**

3TC: lamivudina, AZT: zidovudina, EFV: efavirenz, RTV: ritonavir, LPV: lopinavir, D4T: estavudina, ABC: abacavir, DDI: didanosina, SQV: saquinavir, IDV: indinavir, ATV: atazanavir, NFV: nelfinavir, TDF: tenofovir, RAL: raltegravir, DRV: darunavir, ETR: etravirina, NVP: nevirapina, t-20: enfuvirtide, ETV: entecavir, FTC: emtricitabina.

En los pacientes con Hipertensión arterial los antirretrovirales más usados fueron lamivudina, zidovudina, efavirenz, ritonavir, estavudina (figura 9).

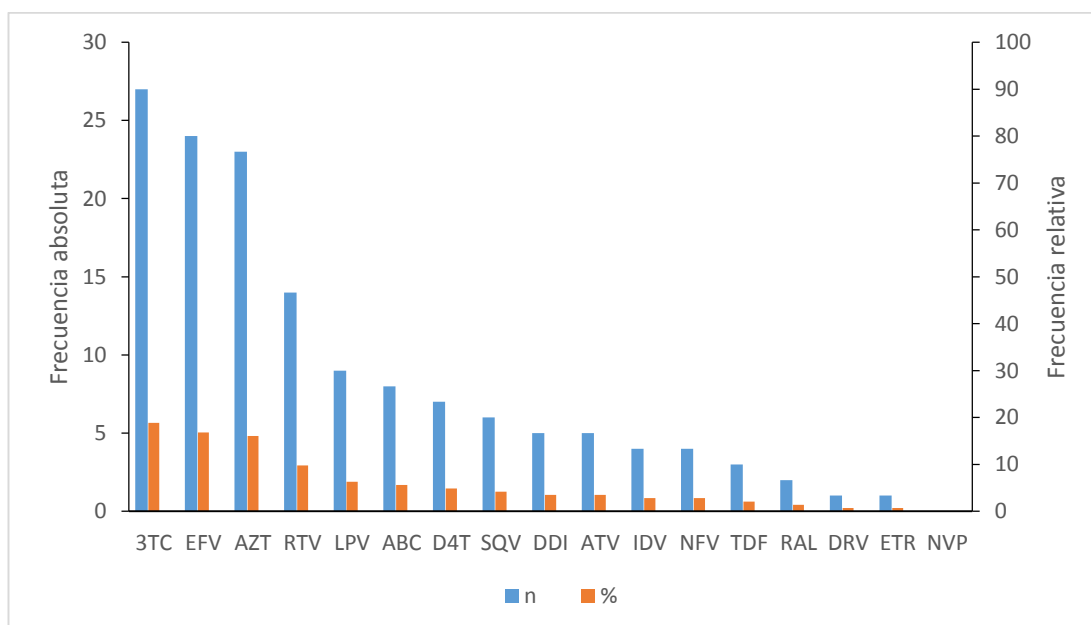




**Figura 9. Antirretrovirales más utilizados en pacientes con hipertensión arterial.**

3TC: lamivudina, AZT: zidovudina, EFV: efavirenz, RTV: ritonavir, D4T: estavudina, LPV: lopinavir, SQV: saquinavir, IDV: indinavir, DDI: didanosina, ABC: abacavir, TDF: tenofovir, ATV: atazanavir, DRV: darunavir, RAL: raltegravir, t-20: enfuvirtide.

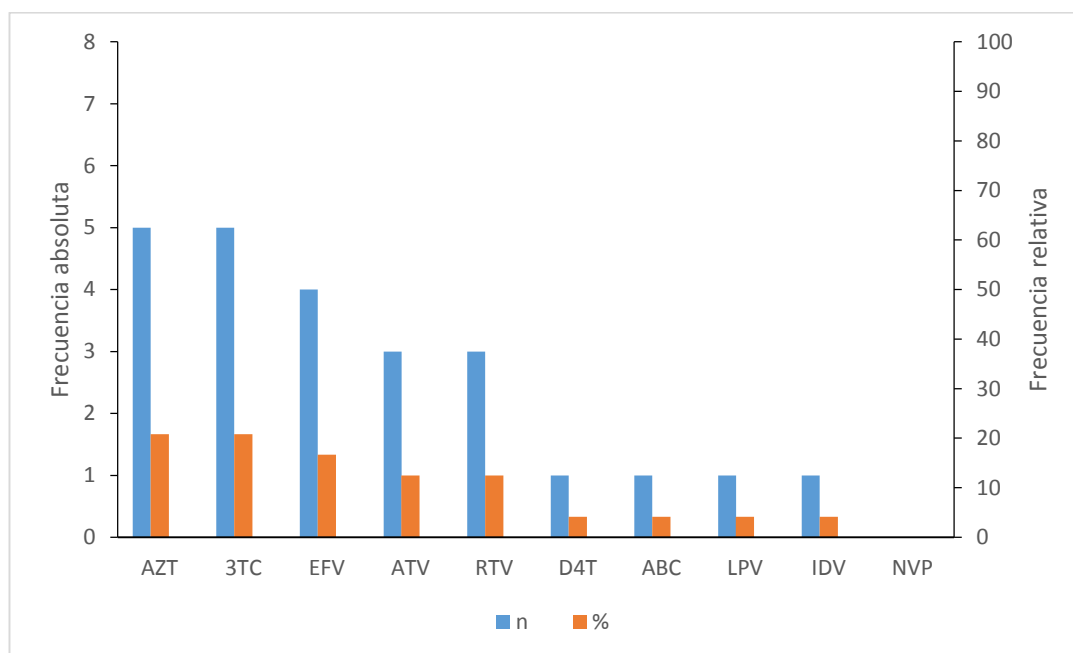
Los pacientes con anemia utilizaron más lamivudina, efavirenz, zidovudina, ritonavir y lopinavir (figura 10).



**Figura 10. Antirretrovirales más utilizados en pacientes con anemia.**

3TC: lamivudina, EFV: efavirenz, AZT: zidovudina, RTV: ritonavir, LPV: lopinavir, ABC: abacavir, D4T: estavudina, SQV: saquinavir, DDI: didanosina, ATV: atazanavir, IDV: indinavir, NFV: nelfinavir, TDF: tenofovir, RAL: raltegravir, DRV: darunavir, ETR: etravirina.

Los pacientes con proteinuria en su mayoría utilizaron zidovudina, lamivudina, efavirenz, atazanavir, ritonavir (figura 11).



**Figura 11 Antirretrovirales más utilizados en pacientes con proteinuria**

AZT: zidovudina, 3TC: lamivudina, EFV: efavirenz, ATV: atazanavir, RTV: ritonavir, D4T: estavudina, ABC: abacavir, LPV: lopinavir, IDV: indinavir.

Los antirretrovirales más utilizados según cada enfermedad se muestran a continuación (tabla 9).

**Tabla 9. Fármacos más utilizados por cada enfermedad, hipertensión arterial, anemia y proteinuria.**

Enfermedad	Antirretrovirales
EVP	lamivudina, efavirenz, abacavir, zidovudina, estavudina, lopinavir, ritonavir
Ic	zidovudina, efavirenz, lamivudina
EHC	zidovudina, efavirenz, didanosina, tenofovir, lamivudina, emtricitabina
ERC	zidovudina, efavirenz, estavudina, lamivudina, atazanavir, abacavir, ritonavir
LH	zidovudina, efavirenz, estavudina, lamivudina, indinavir, nelfinavir
HTA	lamivudina, zidovudina, efavirenz, ritonavir, estavudina
Anemia	lamivudina, efavirenz, zidovudina, ritonavir, lopinavir
Proteinuria	zidovudina, lamivudina, efavirenz, atazanavir, ritonavir
NE	lamivudina, zidovudina, efavirenz, ritonavir, lopinavir

EVP: enfermedad vascular periférica, Ic: ictus, EHC: cirrosis hepática, ERC: falla renal, LH: linfoma de Hodgkin, HTA: hipertensión arterial, NE: no enfermedad.

Los pacientes con SIDA que presentaron hipertensión arterial, enfermedad vascular periférica, proteinuria y ausencia de enfermedad, fueron 13, 4, 3 y 98 pacientes respectivamente, 3 pacientes presentó cada uno, una de las tres enfermedades restantes, excepto linfoma de Hodgkin que no hubo paciente con SIDA que lo presentara (tabla 10).

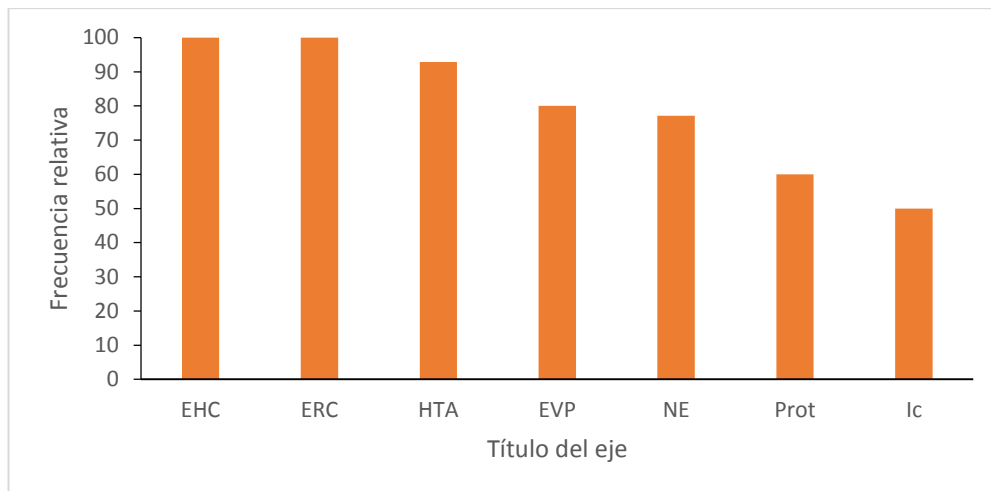
**Tabla 10. Pacientes en estadio SIDA y alguna enfermedad**

Enfermedades	n	%*
NE	98	77.17
HTA	13	92.86
EVP	4	80.00
Prot	3	60.00
Ic	1	50.00
EHC	1	100.00
ERC	1	100.00

NE: no enfermedad, HTA: hipertensión arterial, EVP: enfermedad vascular periférica, Prot: proteinuria, Ic: Ictus, EHC: cirrosis hepática, ERC: falla renal.

\*representa el porcentaje de pacientes con SIDA y determinada enfermedad y proteinuria, hipertensión respecto del total de pacientes con dicha enfermedad y proteinuria, hipertensión arterial

Ordenando los porcentajes de los pacientes con SIDA y determinada enfermedad respecto del total pacientes con dicha enfermedad, se obtiene el siguiente gráfico (figura 12).



**Figura 12. Pacientes en estadio SIDA con enfermedades no definitivas de SIDA, proteinuria e hipertensión respecto a pacientes con enfermedad, proteinuria e hipertensión arterial**

EHC: cirrosis hepática, ERC: falla renal, HTA: hipertensión arterial, EVP: enfermedad vascular periférica, NE: no enfermedad, Prot: proteinuria, Ic: Ictus

## **CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN**

Se recopiló el número de historias previsto, sin embargo se tuvieron que eliminar 22 historias clínicas puesto que cumplían con los criterios de exclusión, o porque luego de revisar la ficha de registro, no se encontraba la historia clínica, en una búsqueda posterior no se encontró la historia, se reemplazó con el siguiente sujeto de la misma forma aleatorizada sistemáticamente. Puede haberse debido a que el paciente acudió a recibir tratamiento o control en otro centro y también a que la historia clínica habría sido destinada a otro servicio, en ese momento. Casi el 79% de la muestra fue conformada por varones, lo cual se asemeja a lo publicado por la Dirección General de Epidemiología(14) y el Seguro Social de Salud(105), en cuanto a que la mayoría de los pacientes infectados por VIH/SIDA son hombres; por la metodología utilizada se puede determinar que menos de la mitad de los varones eran hombres que tuvieron relaciones sexuales con hombres, de tal manera se estimaría que la mayoría de transmisión fue por contacto heterosexual, se encontró un solo caso de uso de drogas endovenosas y no se encontró transmisión por accidente laboral; estos datos son similares a lo reportado por EsSalud y el MINSA, sin embargo la prevalencia de transmisión homosexual aparenta ser mayor. (105; 22) Respecto a las edades en la muestra, por lo encontrado en la media, moda, mediana y la desviación cuartilar, estas mostraron una agrupación simétrica alrededor de la mediana, que fue de 44 años de edad.

Se encontró 0,73% en uso de drogas endovenosas, resultado semejante al obtenido por el Análisis de la Situación Epidemiológica del VIH/SIDA en el Perú del año 2013 en sus datos recolectados entre 1986 al 2012 que fue del 1%.(22) El 60% de los casos acumulados de infección por VIH notificados desde 1986 hasta el 2012 en el Perú presentaban SIDA, (22) en nuestra muestra se encontró que entre las personas viviendo con infección por VIH, el 77% presentaron SIDA, la diferencia en los resultados se explicaría

porque los datos acumulados, no toman en cuenta la población infectada que falleció y porque toma en cuenta no sólo la población con edad igual o mayor a 15 años, sino que también a la población pediátrica y a la infección vertical.

En la tesis publicada de la Dra Núñez se encontró que el 60.92% de su muestra presentaban entre 31 a 50 años de edad y el 13,54% de la muestra presentaba más de 50 años de edad (n=476),(106) en este estudio se encontró que el 50% central tiene entre 37 y 52 años y la mediana de edad es 44 años; si tomamos los mismos intervalos de edades que en aquel estudio nos resulta que la población entre 15 hasta 29 años de edad representa el 5.84%, desde 30 hasta 49 años de edad representa el 59.86%, mayores de 49 años representa el 34.31% (n=137); este cambio en las edades se explicaría por el envejecimiento de la población infectada, otra explicación se encontraría en la disminución de los casos notificados entre 25 a 34 años en los últimos 6 años.(22)

Mientras el 77% de la muestra tenía el diagnóstico de SIDA, el 97% de la muestra recibía TARGA, esto se debe a que entre los criterios para el inicio de TARGA según el protocolo para el tratamiento antirretroviral para el Seguro Social de Salud de 1999, indica que debe iniciarse tratamiento en los pacientes con CD4+ menor de 350/mm<sup>3</sup> y/o carga viral mayor de 20 mil copia/mm<sup>3</sup>.(107)

Se encontró que el 10,22% de los pacientes presentaba hipertensión arterial. En el estudio TORNASOL I, realizado en el año 2004, se encontró que la prevalencia de hipertensión arterial en el Perú era de 23.7%, mientras que en el estudio TORNASOL II, realizado en el año 2010, fue de 27.3%;(108) asimismo el estudio National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) entre 1988 – 1994 y 1999 – 2008 determinó que para Estados Unidos las tasas de hipertensión se encontraban en 23,9% en el primer

período y 28,5% en el segundo período(109). Esto se podría deber a un subdiagnóstico, como se encontró en el estudio NHANES, donde el grupo con mayor subdiagnóstico se encontraba entre 18 y 29 años, variando este subdiagnóstico, en este grupo etáreo entre un 40 a 60%.(109) En la publicación del Dr Agusti, sobre los datos del estudio TORNASOL I, se encontró un subdiagnóstico de 55.1%.(110) Asimismo, la metodología del estudio, recolección de datos de las historias clínicas y la recolección de una segunda medición arterial para confirmar la primera como lo señala el octavo Comité Nacional-JNC8,(103) permite conocer de forma aproximada el estado de la hipertensión en los pacientes infectados por VIH, es probable que la prevalencia de hipertensión sea mayor a la encontrada en este estudio y que sólo se haya descrito entre un 40 a 80% del total de hipertensión arterial en los casos estudiados.

En cuanto a la función renal, la recomendación actual del Kidney Disease: Improving Global Outcomes(KDIGO) Work Group, respaldada por la National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcome Quality Initiative (NKF-KDOQI),(111) consiste en adicionar a las mediciones habituales de la muestra de orina al azar, la medición de albúmina en la orina y el reporte de las relaciones albúmina en orina con creatinina sérica, proteína en orina con creatinina sérica; y la confirmación de las tiras reactivas mediante un análisis cuantitativo, en cuanto sea necesario, así como de las muestras al azar mediante un estudio de 24h, de ser necesario. La clasificación de la enfermedad renal crónica se realizaría de acuerdo a estos parámetros, además de la tasa de filtración glomerular estimada y medida de acuerdo a cada caso. (80) Debido a que estas mediciones no se realizan de rutina en nuestro hospital, tomamos los parámetros que sí son medidos, de manera que los resultados sean comparables. Un 3,65% de los pacientes presentaron proteinuria medida como tira reactiva positiva 1+ en una muestra de orina al azar, lo que equivaldría a un intervalo de excreción de proteína en orina de 24h entre 150 a 500 mg.(80) En otro estudio se encontró una mayor frecuencia de proteinuria en los pacientes infectados por VIH, tuvieron una prevalencia del 18,2% (n=1158).(112) La diferencia

radicaría en el seguimiento a los pacientes, la medición de los índices señalados líneas arriba y la mayor inclusión de factores de riesgo que se miden mejor en un estudio de cohorte como raza, coinfección con hepatitis C y diabetes. Es probable que la proteinuria de nuestra población sea mayor a la encontrada en este estudio.

En el estudio EuroSIDA, el porcentaje de anemia leve, hemoglobina 8 a 14 g/dL para hombres y de 8 a 12 g/dL en mujeres, y severa, hemoglobina menor de 8 g/dL al inicio del estudio era de 58,2%. El 79% de su muestra estuvo compuesta por varones, teniendo estos al inicio del estudio una mediana de 13,5g/dL, mientras que las mujeres tuvieron una mediana de 12.2g/dL. Luego de 12 meses de tratamiento TARGA, el porcentaje de pacientes con anemia leve era de 45.6% y anemia severa 0,6%. Los investigadores encontraron que la mediana del valor de la hemoglobina se incrementaba en 0,25g/dL anualmente al momento de tomar en cuenta sólo los pacientes que continuaban vivos durante el seguimiento y disminuía 2.41g/dL si se tomaba en cuenta sólo los pacientes que fallecieron. En aquel estudio se encontró además que el nivel de hemoglobina, los valores de CD4+, la carga viral y determinadas enfermedades del estadio SIDA, linfoma no Hodgkin y leucoencefalopatía multifocal progresiva eran predictoras de progreso de enfermedad, progreso a SIDA o muerte. Se encontró también que el relative hazard para el progreso de enfermedad era de 2.2 y 7.1 para anemia leve y severa, respectivamente, comparado con pacientes sin anemia. (113) La media de hemoglobina en este estudio es de 13.79 y la mediana es de 14g/dL, mientras que el 21.17% de la muestra presentó anemia, lo cual es un porcentaje importante si se toma en cuenta que cerca del 80% de la muestra son varones y estuvo compuesta por pacientes diagnosticados desde 1993 hasta el 2014, quienes, según el estudio presentado, han debido mejorar sus valores de hemoglobina una vez que empezaron el tratamiento antirretroviral. Al tomar en cuenta los valores presentados en el estudio anterior, se encontró que en la presente muestra, el 56.4% de la muestra en TARGA presentó valores entre 8 y 14 g/dL, y un 0,75% presentaba valores de hemoglobina menores de 8 g/dL. Entre las



explicaciones para encontrar estos valores de hemoglobina se encuentran que los pacientes presentaran valores muy bajos de hemoglobina la inicio del estudio y que por tanto estemos observando un aumento de su hemoglobina, o que los pacientes hayan tenido un nivel superior de hemoglobina, en límites cercanos a los valores de anemia, y que progresivamente esté disminuyendo su valor de hemoglobina, asimismo, existe un porcentaje importante que suele presentar anemia leve a lo largo de toda su enfermedad, como lo explican otros estudios. (113,114) Asimismo el nivel con el que el estudio EuroSIDA definió anemia fue menor de 14 g/dL en varones, en el presente estudio se consideró anemia en varones si presentaban valores de hemoglobina menor de 13g/dL, tomando en cuenta que las medianas para el estudio EuroSIDA fue de 13.1 g/dL y de este estudio estuvo en 14, los resultados de este último podrían haberse asemejado más a los de dicho estudio si se tomaba en cuenta aquel nivel de hemoglobina, no fue así ya que se prefirió utilizar los valores propuestos por el National Institute of Allergy and Infectious Disease Division of AIDS.(28)

En la cohorte NAHNES entre 1999-2004, se determinó que la prevalencia de enfermedad arterial periférica era de 4.1% en las personas de 40 años de edad en adelante, sin otra enfermedad cardiovascular, por medio del índice tobillo-brazo para la presión arterial. (115) Por otro lado, Palacios et al encontraron en su muestra conformada por 99 personas sanas y 99 pacientes infectados por el VIH, escogidos de la misma edad y sexo, mayores de 50 años, que la enfermedad arterial periférica evaluada por medio del índice tobillo-brazo, era el doble en los pacientes infectados por VIH, encontraron también que la prevalencia de enfermedad subclínica fue de 10,2% en pacientes VIH, mientras que en la población general fue de 1%, los pacientes con VIH tuvieron asimismo mayor prevalencia de dislipidemia, diabetes, siendo la enfermedad arterial periférica asintomática en la mitad de los casos.(116) Asimismo un grupo de investigadores encontró que sus pacientes con VIH sin tratamiento antirretroviral y con niveles de CD4 de 429.3 +/- 216.7 presentaban un menor índice de presiones tobillo-brazo y una mayor velocidad de pulso-onda, ambos marcadores de aterosclerosis a

nivel vascular periférico, que las personas sin VIH; en contraste los pacientes sometidos a TARGA por 12 meses presentaron una menor velocidad pulso-onda que los pacientes sin tratamiento, sin embargo no hubo diferencia significativa en el índice tobillo-brazo. Estos resultados indican que tanto la infección VIH como el TARGA favorecen el proceso aterogénico, los investigadores no obtuvieron mayores diferencias entre los grupos VIH sin tratamiento y VIH en TARGA aparentemente por la edad de los pacientes, 39 años, los esquemas de tratamiento usados, sólo 3 de 41 pacientes utilizaron inhibidores de proteasa, el tiempo de exposición, 12 meses de tratamiento, y la limitación de su estudio en cuanto a la evaluación del estado inmunitario, por ser de corte transversal. (117) En cuanto a trombosis venosa en pacientes con VIH, se encontró en un estudio retrospectivo (n=131) que el 29% de su muestra presentó trombosis venosa y el presentar un nivel de CD4 menor de 200 cel/mm<sup>3</sup> confería un riesgo de 29.89 veces de presentar la complicación. (118) En el presente estudio se encontró que el 3,65% de la muestra desarrolló enfermedad vascular periférica, de las cuales todas se trataron de enfermedad arterial periférica, 5 casos, la explicación para encontrar esta prevalencia se encuentra en que al menos la mitad de los casos son subclínicos (116). En cuanto al método diagnóstico utilizado, los distintos estudios utilizan actualmente el índice tobillo-brazo (115-117), es asimismo una recomendación de la guía ACC/AHA 2005, el uso del índice tobillo-brazo como método de diagnóstico para la enfermedad arterial periférica en miembros inferiores ya que presenta hasta una sensibilidad de 95% y especificidad de 100%, presentando también valores predictivos positivo de 90% y negativo de 99%, cuando se compara con angiografía, (119) los estudios a los que me referí anteriormente aplicaban este método; en el presente estudio se aplicó la ecografía dúplex que cuenta con una especificidad de 95% y con una sensibilidad de 83% si se utiliza el método dúplex sin color hasta 93% si se utiliza el método dúplex con color, la ecografía tiene la ventaja de poder aplicada en regiones donde el índice aún no ha sido validado.(119)

En el presente estudio se encontró una prevalencia de ictus de 1,46%, 2 casos, en un estudio de casos y controles anidado en una cohorte, se encontró que de 2624 pacientes reclutados entre 1999 y 2012, 109 desarrollaron una enfermedad no definitiva de SIDA, dentro de estas, 15 fueron ictus, los investigadores de este estudio comprobaron que la relación CD4/CD8 disminuida se relacionaba con una mayor riesgo de enfermedades no definitivas de SIDA y de muerte por estas enfermedades.(23) No se encontró una mayor frecuencia en nuestra muestra probablemente porque las variables que se recolectaron pudieron no haber sido medidas de acuerdo a la operacionalización que se propone, en el estudio citado se retiraron 463 pacientes por este motivo, otra explicación se encontraría en que nuestra población presenta un comportamiento distinto del de la otra población estudiada, como lo puede representar el uso de drogas endovenosas, el 48,4% de los casos y el 47,6% de los casos pareados presentaban consumo previo de drogas endovenosas, en el presente estudio el 0,73% de la muestra tenían este factor de riesgo cardiovascular.(120)

En el estudio SMART, se encontró que de 2 720 sujetos en el grupo de conservación de droga, 10 presentaron cirrosis fatal o no fatal (0,36%), mientras que en el grupo de supresión viral, de 2 752 sujetos, 7 presentaron cirrosis fatal o no fatal (0.25), siendo la diferencia entre estos dos grupos no significativa;(27) en el presente estudio se encontró que el 0,73%, 1 caso, de la muestra presentó cirrosis hepática. En el estudio D:A:D se reclutaron 23 441 pacientes infectados con VIH, de los cuales fallecieron 1246; las muertes por enfermedades definitivas de SIDA correspondieron a un 31.1%, las muertes por otras causas constituyeron el 33,8%, siendo las muertes por enfermedades no definitivas de SIDA un 35.1%, las muertes relacionadas a enfermedad hepática, como enfermedad no definitiva de SIDA, constituyeron el 14.5% de todos los 1246 fallecimientos, de esta manera se constituyó en la principal causa de mortalidad entre las enfermedades no definitivas de SIDA.(121) Es probable que la presencia de cirrosis hepática sea mayor en los pacientes con VIH, no se registró en este estudio puesto que no considera los casos fallecidos por enfermedad hepática, además en

el estudio del grupo de estudio D:A:D se encontró que la mayoría de los fallecimientos se deberían a la coinfección con hepatitis viral C principalmente y también hepatitis viral B, (121) en el presente estudio no se operacionalizó la presencia de coinfección con alguno de estos virus, sin embargo es probable que este antecedente así como la infección en actividad por los mismos presente un mayor riesgo de cirrosis hepática.

En el estudio SMART se encontró que 9 pacientes del grupo conservación de droga (n = 2 720) presentaron falla renal sea fatal o no, mientras que en el grupo de supresión viral (n = 2752), 2 pacientes presentaron falla renal terminal; (27) En otro estudio se encontró que de 109 casos de enfermedades no definitivas de SIDA, 9 (8,3%) presentaban falla renal, lo que es adecuado si se toma en cuenta que actualmente la enfermedad renal crónica se constituye un factor de riesgo cardiovascular.(23) La ANRS CO3 Aquitaine Cohort, encontró que entre sus 1854 sujetos reclutados, el 9% presentó un evento renal que determinó su hospitalización, presentando estos pacientes una mediana de 327 cel/uL (107-487) para sus valores de CD4.(66) En el presente estudio se encontró 1 caso, 0.73%, de falla renal terminal, la probable explicación para que se haya encontrado esta menor prevalencia, respecto de otros estudios resultaría ser que no todos los sujetos se hayan encontrado en tratamiento antirretroviral, el uso de drogas endovenosas fue del 0,73%; a diferencia de la cohorte ANRS CO3 Aquitaine, no se estudiaron hospitalizaciones,(66) en cambio se estudió la enfermedad renal en estadio terminal; asimismo es probable que no se haya encontrado una mayor prevalencia de falla renal por la raza estudiada, o porque la nefropatía asociada a VIH, una de las principales causas de falla renal en pacientes infectados, se presenta o bien con niveles de CD4 inferiores a 200cel/mm<sup>3</sup> o en estadios tardíos de la infección por VIH.(122;123)

Estadística reciente de Estados Unidos acerca de las neoplasias no definitivas de SIDA indica que los cánceres relacionados a SIDA disminuyeron, mientras que proporcionalmente los cánceres no definitivos

de SIDA aumentaron, presentando estos últimos una prevalencia de 31,4% entre los periodos 191 a 1995, mientras que entre los periodos 1996 a 2002 aumentaron a 58%, asimismo los índices estandarizados de incidencia para determinados cánceres no SIDA respecto a la población en general aumentaron, en el caso del linfoma de Hodgkin fue desde 2.8 a 6.7. En el caso del linfoma de Hodgkin ocurre que la mayoría de casos se presenta en pacientes de 40 a 44 años de edad, en la población general se presenta en su mayoría entre los 25 a 29 años de edad. La presentación en pacientes VIH se explicaría porque el linfoma de Hodgkin se relacionaría con infección por el virus de Epstein Bar.(124) En otro estudio se encontró que la prevalencia de linfoma de Hodgkin era de 9.2%, para pacientes en TARGA.(23) En el presente estudio se encontró una prevalencia de 0.73%, esto puede deberse a condiciones sociodemográficas propias de cada país y a las edades de presentación, en el caso nuestro se ha encontrado que el linfoma de Hodgkin se presenta con más frecuencia en niños varones de 0 a 14 años, lo cual, junto con estos resultados, apoyarían la hipótesis de que la enfermedad de Hodgkin en pacientes infectados por VIH tiene una forma de presentación distinta de la encontrada en otros países.(125)

No se encontraron otras enfermedades no definitivas de SIDA debido posiblemente a la recolección retrospectiva de los casos que subestimaría la presencia de estas enfermedades, o que los pacientes con la enfermedad de interés hayan fallecido o sus historias clínicas se hayan encontrado siendo usadas al momento de la recolección, pudiendo encontrarse tanto en los diversos consultorios como en la unidad de cuidados intensivos o en hospitalización, o que los pacientes en nuestro país presenten un comportamiento distinto del que se presenta en otros países. Estas razones favorecen la idea de la realización de una cohorte que permita evaluar mejor a los pacientes, con las experiencias tomadas del presente estudio para nuestra realidad.

Es probable que la disminución de las enfermedades definitorias de SIDA haya permitido un aumento de las enfermedades no definitorias de SIDA y por eso parezca un falso aumento de las mismas,(67) sin embargo, otros estudios encontraron que efectivamente el número de enfermedades no definitorias de SIDA ha aumentado(126), además que presentan un comportamiento diferente, dentro de lo cual podemos resaltar el del linfoma de Hodgkin y el compromiso cardiovascular(39;127;128), lo cual puede derivar en un tratamiento inadecuado en estos pacientes.(129)

En el presente estudio se investigó el CD4 inicial, el CD4 más bajo (nadir) y el CD4 final, determinándose las medianas para cada enfermedad y para aquellos que no presentaron enfermedad. Se determinó que estas tres mediciones resultaban mayores para aquellos pacientes con enfermedades no definitorias de SIDA en comparación con aquellos pacientes que no presentaban alguna enfermedad definitiva de SIDA, a excepción de la falla renal, donde todos los valores fueron menores y para el CD4 inicial de los pacientes con enfermedad vascular periférica.

En este estudio se utilizaron marcadores clásicos de la respuesta inmunitaria inmunitario en la muestra, sin embargo no se encontró el resultado esperado al momento de comparar las medianas de los CD4, excepto en enfermedad renal crónica terminal, esto puede deberse a que la falla renal es una manifestación tardía de la infección por VIH.(122) Asimismo existen estudios en los que se encuentra relación entre el nivel de CD4+ con la mortalidad por enfermedades no definitorias de SIDA de tal manera que a medida que aumenta los valores de CD4+, la mortalidad por enfermedades no VIH disminuye y tiende a predominar casi completamente. (67) Por otro lado otros estudios plantean la posibilidad de que este no sea el único escenario para explicar la participación del VIH en las enfermedades no definitorias de SIDA, en un estudio se determinó simultáneamente el porcentaje de células CD4+ activadas, viremia muy baja(1-39 copias/uL) o tregs, tregs efectores y tregs efectores terminales; determinado finalmente que tanto el nivel nadir de

CD4+ como el porcentaje de tregs fueron los dos únicos parámetros asociados independientemente con una respuesta inmunitaria inadecuada, CD4+ < 500 cel/uL, siendo los tregs importantes en la homeostasis de las células CD4+. (129) Otro estudio encontró que existía un aumento de eventos SIDA y no SIDA en pacientes con niveles de CD4+ mayores de 350 cel/uL que presentaban replicación viral no controlada. (130) Por otro lado se encontró que las enfermedades no definitorias de SIDA se asociaban más al CD4+ actual que al CD4+ inicial, indicando un mayor rol por parte de la recuperación inmunitaria, (131) otro estudio tuvo similar resultado. (132) Las medianas de los pacientes con enfermedad vascular periférica y falla renal asemejaron este comportamiento. Investigadores del grupo de estudio DAD definieron un modelo de predicción de enfermedad cardiovascular que se ajusta mejor a los pacientes con VIH que el score de Framingham, en aquel estudio retiraron de sus variables el conteo de células CD4+, el número de copias HIV-RNA, el índice de masa corporal, trigliceridemia y lipodistrofia debido a que no resultaban significativos en sus modelos de regresión de Poisson, mas sí lo eran el usos de indinavir, lopinavir/ritonavir y abacavir, entre otros factores de riesgo clásicos para enfermedad cardiovascular. (128) De esta manera, en ese estudio los niveles de CD4+ y las copias de HIV-RNA no presentaron el comportamiento usual, cabe notar que para este modelo no se tomó en cuenta la relación CD4/CD8, ni los niveles de tregs, entre otros marcadores más recientes relacionados a pronóstico en infección por VIH. La relación CD4/CD8 fue estudiada en la cohorte DAD, y se determinó que evaluaba mejor el riesgo de presentar alguna enfermedad no definitiva de SIDA que el CD4+ nadir, el CD4+ final o el recuento de linfocitos CD8+. (23) Estos estudios nos señalan que si bien los niveles de CD4+ son marcadores establecidos de progreso de enfermedad, existen otros marcadores que la podrían definir mejor, en tanto no se esclarezca un marcador o un score definitivo, incluso por ensayos clínicos aleatorizados como recomiendan los estudios, sería recomendable usar los marcadores de CD4+, CD8+, viremia y relación CD4+/CD8+ de manera rutinaria. Se debe hacer notar que para la comparación visual o descriptiva de los datos es mejor utilizar la enfermedad vascular periférica y la ausencia de enfermedad

debido a que tuvieron la cantidad de casos suficientes para determinar mejor las mediciones.

El tiempo en TARGA mostró una tendencia distinta para cada enfermedad, mostrando posiblemente el daño a los órganos por el tiempo de exposición a los antirretrovirales, como ocurrió en la cirrosis, o por el daño acelerado de los mismos, falla renal, enfermedad vascular periférica, a diferencia de los pacientes sin enfermedad. Sólo el grupo de pacientes con enfermedad vascular periférica nos permitiría tener mejores hipótesis debido al tiempo de exposición ya que, como ocurrió en el estudio SMART, el menor tiempo en TARGA en el grupo intermitente se asoció a mayor incidencia de enfermedad no definitiva de SIDA,(67) pero esto se prestaría a confusión ya que estos pacientes también tuvieron menor tiempo de supresión viral. Por lo mencionado esta variable sería mejor medida si se realizaría un estudio con medición basal de la enfermedad no definitiva de SIDA y que mida el tiempo que demora hasta presentarla, además de controlar variables intervinientes.

Diversos estudios estudiaron la influencia de tratamiento antirretroviral y el desarrollo de enfermedades no definitorias de SIDA, el grupo de estudio DAD encontró un mayor riesgo de infarto agudo de miocardio al utilizar inhibidores de proteasa como indinavir, lopinavir-ritonavir, así como al utilizar inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa como didanosina y abacavir, estos riesgos fueron significativos.(30; 133) Otro estudio comprobó que la exposición a abacavir aumentaba el riesgo de enfermedad cardiovascular, controlando la variable interviniente de enfermedad renal, tenofovir no se asoció con enfermedad cardiovascular de manera significativa, a menos que no se controlara para enfermedad renal crónica, así como para diabetes e hipertensión.(134) También se encontró que los inhibidores de proteasa se asociaban a síndrome metabólico,(135) estos mismos investigadores encontraron que la presencia de lipodistrofia tenía implicaciones metabólicas similares a las del síndrome metabólico y sugieren que los bajos niveles de adiponectina en los pacientes VIH



promovería la aterogénesis, señalan además que en los pacientes con VIH no se podría predecir la presencia de diabetes o riesgo cardiovascular mediante valores antropométricos, ya que en estos pacientes se expresan otros fenotipos de síndrome metabólico.(135) En el presente estudio se encontró abacavir, lopinavir y ritonavir entre los fármacos más utilizados en pacientes con enfermedad vascular periférica.

Mocroft et al. encontraron en su muestra (n=222) una incidencia aumentada de enfermedad renal crónica en pacientes infectados por el VIH al estar expuestos a tenofovir, indinavir y atazanavir.(136) Por otro lado, otro estudio encontró que la enfermedad renal relacionada a tenofovir ocurría sólo de manera esporádica, generalmente en pacientes con alguna comorbilidad predisponente como diabetes.(137) En este estudio, se encontró que atazanavir era una de las drogas más utilizadas en cuanto a falla renal.

En una cohorte (n=14) de pacientes en TARGA estudiados con biopsia hepática, se encontró que el 65% de los pacientes presentó esteatosis hepática, sin embargo sólo el 26% presentó esteatohepatitis no alcohólica, sin embargo sus casos presentaban aumento de enzimas hepáticas en ausencia de hepatitis viral C, hepatitis viral B, diabetes mellitus no uso de alcohol más de 30g/día en hombres ni más de 20g/día en mujeres. Los investigadores concluyeron que la esteatosis y la esteatohepatitis no alcohólica son frecuentes en pacientes infectados con VIH con alteración de enzimas hepáticas, sin diabetes mellitus, abuso de alcohol, hepatitis viral ni coinfección. Ambas estuvieron asociadas a un aumento de gamma glutamil transpeptidasa ya insulinoresistencia. Asimismo señalan la necesidad de mayores estudios para determinar su significado a largo plazo.(138) Por tanto podría concluirse un probable efecto causal del TARGA. En la cohorte EuroSIDA se estudió la influencia de la terapia antirretroviral combinada, no pudiéndose estudiar los regímenes por separado, se encontró que luego de 2 años de tratamiento la mortalidad por enfermedad relacionada a

enfermedad hepática aumentaba en 12% anualmente en el grupo expuesto a TARGA, luego de ajustar por factores intervinientes.(139) En el estudio DAD también se estudió la relación entre muerte por enfermedad hepática y tratamiento antirretroviral, encontraron que el 2,7% de todas las muertes relacionadas a enfermedad hepática se relacionaron directamente con los fármacos antirretrovirales, asimismo 20 735 pacientes (88.5% de su muestra) habían usado alguna de estas drogas: lamivudina, tenofovir disoproxil o adefovir dipivoxil y un 97,3% de las muertes relacionadas a enfermedad hepática recibieron algún tratamiento antirretroviral, sus investigadores encontraron también, luego de ajustar por CD4+ final y los efectos positivos del TARGA, que el tratamiento presentó un incremento anual del 11% ( $p=0.02$ ) de muerte relacionada a enfermedad hepática en relación a tratamiento TARGA.(121) En el presente estudio lamivudina y tenofovir se encontraron entre las drogas más frecuentemente utilizadas en pacientes con cirrosis hepática.

En cuanto a linfoma de Hodgkin, Mitsuyasu nos señala que se asociaría a infección por virus de Epstein Barr, en lugar de a algún antirretroviral. (140) Asimismo un meta-análisis sobre neoplasias no definitivas de SIDA en la era TARGA y pre-TARGA ( $n = 625\ 716$ ), no encontró diferencia significativa entre las tasas de incidencia estandarizadas para linfoma de Hodgkin para los pacientes en TARGA en comparación con los pacientes sin TARGA.(70) En nuestra muestra, los antirretrovirales más utilizados en pacientes con linfoma de Hodgkin fueron zidovudina, efavirenz, estavudina, lamivudina, indinavir, nelfinavir, sin embargo el cuerpo teórico actual no sustentaría una relación causal directa.

Un análisis multivariado ha asociado la infección no controlada por VIH y el uso de lopinavir-ritonavir con hipertensión,(141) Otro estudio encontró un aumento de hipertensión arterial en 2 veces en pacientes en tratamiento antirretroviral en comparación con paciente no VIH.(142) Por otro lado Cattelan et al. encontraron que el uso prolongado de indinavir podría

relacionarse a hipertensión y atrofia renal.(143) En otro estudio, analizando los datos de la University of Washington (UW) HIV Cohort – UW HIV, los investigadores encontraron un aumento de 2 veces en el riesgo de desarrollar presión arterial elevada entre pacientes recibiendo lopinavir/ritonavir en comparación con aquellos recibiendo regímenes basados en efavirenz. Asimismo, al utilizar el tratamiento lopinavir/ritonavir como referencia (OR = 1), encontraron tasas de OR ajustados para atazanavir, efavirenz, nelfinavir, indinavir.(144) En el presente estudio se encontró a efavirenz y ritonavir entre las drogas más utilizadas, lo cual nos señala que es posible que los inhibidores de proteasa jueguen un rol causal en la hipertensión, acorde a lo que en otros estudios se viene presentando.

Un estudio transversal realizado en Francia (n=1 210), encontró un OR de 3.52 (95%, IC 1.86-6.65) para proteinuria tubular por exposición a tenofovir, asimismo hubo un riesgo aumentado para presentar proteinuria en pacientes utilizando tenofovir y un inhibidor de proteasa con ritonavir.(145) En el presente estudio ritonavir y atazanavir se encontraron entre las drogas más utilizadas en los pacientes con proteinuria, por lo que no se estaría presentando el comportamiento esperado, posiblemente por los instrumentos de medición utilizados.

La Oficina del Consejo Asesor de Investigación en SIDA (OARAC) de Estados Unidos, advierte que zidovudina tiene entre sus efectos adversos el producir supresión de la médula ósea,(73) lo que favorecería su participación en el desarrollo de anemia en los pacientes expuestos de esta muestra. Sobre la base de un ensayo clínico aleatorizado sobre profilaxis para criptococosis, se realizaron análisis estadísticos sobre tenofovir, estavudina y zidovudina para estudiar el riesgo de anemia que presente valor de hemoglobina menor de 6.5 g/dL, al tomar como referencia a estavudina, encontraron que zidovudina presentaba un hazard ratio ajustado de 2.74 y tenofovir de 1.58, siendo significativo en el caso de zidovudina, mas no en tenofovir, debido a que tuvieron pocos pacientes con este tratamiento;

asimismo encontraron una los investigadores encontraron que aquellos que recibían estavudina presentaban en promedio un incremento mayor de hemoglobina que zidovudina o tenofovir, lo cual fue significativo, se determinó además que el uso de tenofovir asociado a zidovudina, impedía elevar adecuadamente los niveles de hemoglobina en comparación con los pacientes expuestos sólo a zidovudina. (146) En nuestro estudio, zidovudina se encontraba entre los antirretrovirales más utilizados en pacientes con anemia y hubo un mayor número de pacientes con anemia recibiendo estavudina que tenofovir, lo cual señala que posiblemente esta muestra mostraría un comportamiento distinto respecto a estavudina, por lo que requeriría investigación posterior.

Al considerar los resultados en cuanto a antirretrovirales más utilizados de acuerdo a cada enfermedad, debe tenerse en cuenta que tanto lamivudina como zidovudina se presentan en 97% y 84% respectivamente de todos los pacientes en esquema TARGA, por lo que al realizar las comparaciones puede parecer que sean fármacos implicados directamente en el desarrollo de alguna enfermedad específica, sin embargo el cuerpo teórico hasta ahora referenciado no apoyaría tal afirmación, mas no se puede descartar más aún cuando se observan los resultados diferentes para cada cohorte y el hallazgo continuo de efectos adversos para cada fármaco. Para poder confirmar o descartar los resultados, se precisaría de estudiar los antirretrovirales por esquemas, longitudinalmente y con protocolos definidos; en la actual investigación no se realizó tal pues la finalidad era describir los fármacos implicados para el alcance exploratorio de este estudio.

Se observó que tanto para cirrosis, como para falla renal, hipertensión arterial y enfermedad vascular periférica, hubo un mayor porcentaje de pacientes que presentó SIDA. Lo cual se asemeja a lo encontrado en otro estudio, donde la tasa de enfermedades SIDA y no SIDA aumentaba a medida que disminuía el CD4+, siendo la mayor en pacientes en estadio SIDA.(147) En cuanto a proteinuria o ictus, se podría explicar el menor porcentaje por un inicio temprano de antirretrovirales que haya predispuesto

a daño tubular renal o ictus, de forma que aunque no hayan presentado estadio SIDA, han sido sometidos a antirretrovirales con la intención de mejorar la respuesta inmunitaria, llegando a su vez a causar daño en órganos blanco.

## **CAPÍTULO V. CONCLUSIONES**

Del estudio presentado se puede concluir lo siguiente:

La muestra estudiada presenta características en cuanto a edad, género y hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, presencia de SIDA similares a las de las cohortes que se citaron, no así para la presencia de drogas endovenosas.

La muestra estudiada mostró una agrupación simétrica en torno a la edad, esta muestra se presentó en general de mayor edad que en un estudio anterior en el mismo hospital.

En nuestra muestra se encontró que existía un mayor porcentaje de pacientes con hipertensión arterial en estadio SIDA que aquellos que no se encontraban en estadio SIDA. Asimismo, aparentemente existe un subdiagnóstico en los pacientes hipertensos, por lo cual esta variable sería mejor estudiada en un estudio longitudinal con un protocolo establecido.

La prevalencia de proteinuria encontrada en esta muestra es aparentemente menor de la que realmente se estaría presentando, se sugiere en estudios posteriores la medición de los índices actualmente recomendados, que aún no son medidos de rutina.

La prevalencia de anemia en la muestra estudiada fue similar a la de la población en general, sin embargo al tomar los criterios en una cohorte grande, donde se definió que la anemia leve confiere un riesgo de 2.2 veces para el progreso de la enfermedad, se encontró una prevalencia de anemia leve mayor que la del presente estudio y que la del estudio al que nos

referimos, siendo la presencia de valores de hemoglobina en riesgo un problema necesario de ser estudiado y atendido.

En este estudio se encontró una prevalencia de enfermedad arterial similar al de la población en general sin otra enfermedad cardiovascular, sin embargo en este estudio no se habría determinado la prevalencia real de enfermedad arterial periférica debido al diseño retrospectivo, y lo frecuente que son los casos asintomáticos. Para estudios poblacionales se recomendaría índice tobillo-brazo para cribaje y diagnóstico, asimismo existen otros métodos no invasivos útiles, cada uno de estos métodos será adecuado de acuerdo a lo que se desee estudiar. De la misma manera se sugeriría el dosaje de marcadores de inflamación y progreso de enfermedad cardiovascular en pacientes VIH como tiempo de tromboplastina parcial activada, nivel de fibrinógeno, PCR.

La frecuencia de ictus en nuestra población podría ser distinta de otros estudios, lo cual se explicaría por la distinta exposición a factores de riesgo, como uso de drogas endovenosas, coinfección con otros virus; y niveles distintos de respuesta inmunitaria, se sugeriría considerar la relación CD4/CD8 al momento de medir esta respuesta inmunitaria.

La presencia de cirrosis hepática es variable de acuerdo a cada estudio, es probable que la baja prevalencia encontrada en nuestro estudio, respecto a una cohorte grande, se deba a la menor exposición a drogas endovenosas, se recomendaría para futuros estudios controlar adecuadamente las variables intervinientes: infección por virus de hepatitis B, C y consumo pesado de alcohol, asimismo la medición de gamma-glutamyl-transpeptidasa tendría mayor asociación con la cirrosis hepática en estos pacientes.

En este estudio se encontró una baja prevalencia de falla renal, esto sucedería porque en nuestra muestra existe una menor cantidad de factores de riesgo, que los presentados en otras cohortes, asimismo como una mediana de células CD4+ por encima de 200 cel/mm<sup>3</sup>. No obstante se sugiere que en futuros estudios se tomen en cuenta los distintos estadios de la enfermedad renal crónica puesto que se constituye como un factor de riesgo cardiovascular, asimismo un protocolo que señale las mediciones a tomar en pacientes con tasa de filtración glomerular estimada entre 60 a 90mL/min/1.73m<sup>2</sup>. Asimismo importaría conocer la velocidad de instauración de la enfermedad renal crónica en estos pacientes, así como conocer mejor la probable influencia de la diabetes mellitus así como otros factores de riesgo.

Por el comportamiento diverso que presenta, más aún en pacientes con infección por el VIH, se sugiere estudiar el linfoma de Hodgkin de forma separada, teniendo en cuenta la presencia de virus de Epstein Barr, en tanto se delimita su comportamiento en nuestra población. No se encontró la prevalencia esperada de neoplasias no definitivas en nuestra muestra, posiblemente por el diseño utilizado. Se requeriría de cohortes de gran número para estudiarlas mejor.

En nuestra muestra, los niveles de CD4+ en general fueron mayores para las enfermedades no definitivas de SIDA, a excepción de falla renal y el CD4 inicial de enfermedad vascular periférica, existirían múltiples posibles causas que abarcarían la toxicidad del tratamiento para mantener niveles elevados de CD4, la presencia de comorbilidades, el avance rápido de la falla renal, asimismo existen otros marcadores del estado inmunitario que deberían considerarse como el índice CD4/CD8 y los tregs. Un estudio longitudinal con protocolo determinado permitiría una mejor recolección de los datos, controlando mejor las variables intervinientes.



Varios de los fármacos que se han encontrados implicados en las enfermedades no definitivas de SIDA, formaron parte de los antirretrovirales más utilizados por cada enfermedad, lo que indica que el considerar estos fármacos en los estudios sobre toxicidad, puedan presentarse como factores relacionados, lo cual se definirá al estudiarlos bajo la presentación de esquemas de tratamiento, prospectivamente y con protocolo definido.

A pesar de lo encontrado en cuanto a los niveles de CD4, los pacientes en estadio SIDA aparentemente presentan mayor frecuencia de enfermedades no definitivas de SIDA.

Se sugiere realizar estudios longitudinales con protocolos definidos, debido a que como se mostró en el presente estudio se presentarían enfermedades no definitivas de SIDA en una frecuencia elevada como ocurre con la enfermedad vascular periférica, u eventos como anemia y proteinuria, otras enfermedades encontradas en este estudio aumentarían su porcentaje al realizar un estudio como el que se sugiere. En ese sentido el presente estudio cumplió su finalidad de generar nuevas hipótesis y sugerir factores a tener en cuenta al momento de realizar un estudio como el que se sugiere.

## **VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- 1.- Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida (ONUSIDA). Informe mundial: ONUSIDA, informe sobre la epidemia mundial de sida 2013. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida (ONUSIDA). Suiza; 2013
- 2.- Robles B. El VIH, una definición de la realidad. *Gazeta de Antropología*, 2005, 21, artículo 14.
- 3.- Organización StopVIH. Historia del VIH. Citado el 2 Dic 2014. Disponible en: <http://www.stopvih.org/faqs/historia-del-vih/>
- 4.- The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). UNAIDS the first 10 years, 1996-2006. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) 2008. Switzerland; 2008.
- 5.- . Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Report on the global HIV/AIDS epidemic 2008. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) 2008. Switzerland; 2008.
- 6.- Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Report on the global HIV/AIDS epidemic 2000. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) 2000. Switzerland; 2000.
- 7.- Dennis LK, Anthony SF, editors. *Harrison's infectious diseases*. New York: The McGraw-Hill Companies. p. 805 – 808.
- 8.- Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Report on the global HIV/AIDS epidemic 2013. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) 2013. Switzerland; 2013.
- 9.- Iniciativa Regional sobre SIDA para América Latina y el Caribe (SIDALAC)  
Situación epidemiológica y económica del SIDA en América latina y el Caribe 1998. Citado el 02 de Diciembre del 2014. Disponible en: [http://www.who.int/hiv/strategic/en/amr\\_lat\\_98.pdf](http://www.who.int/hiv/strategic/en/amr_lat_98.pdf)
- 10.- Organización Panamericana de la Salud. VIH y SIDA en las Américas una epidemia multifacética 2001. Citado el 02 de Diciembre del 2014. Disponible en: [http://www.who.int/hiv/strategic/en/amr\\_map\\_01.pdf](http://www.who.int/hiv/strategic/en/amr_map_01.pdf)
- 11.- Grupo del Banco Mundial. EL VIH/SIDA EN AMÉRICA LATINA Y EL CARIBE. Citado el 02 de Diciembre del 2014. Disponible en: <http://web.worldbank.org/WBSITE/EXTERNAL/BANCOMUNDIAL/EXTSPPAI>

SES/LACINSPANISHEXT/0,,contentMDK:23119949~pagePK:146736~piPK:146830~theSitePK:489669,00.html

12.- Dirección General de Epidemiología. Análisis de la situación epidemiológica de vih sida en el Perú - 2006. Ministerio de Salud del Perú. 2006

13.- Rojas G, Gotuzzo E, Yi A, et al. Acquired immunodeficiency in Perú. *Annals Intern Med* 1986; 105:465.

14.- Dirección General de Epidemiología. Boletín Epidemiológico Mensual setiembre 2013. Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/boletin.php>

15.- AIDS.gov. A timeline of AIDS. Citado el 02 de Diciembre del 2014. Disponible en: <https://aids.gov/hiv-aids-basics/hiv-aids-101/aids-timeline/>

16.- Fernando MU. Terapia antirretroviral: decisión y manejo. Diagnóstico. 2006; Enero-Marzo, 45(1). Disponible en: <http://www.fihu-diagnostico.org.pe/revista/numeros/2006/ene-mar/25-30.html>

17.- AIDS.gov. A timeline of AIDS. Disponible en: <http://www.aids.gov/hiv-aids-basics/hiv-aids-101/aids-timeline/>

18.- Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Report on the global HIV/AIDS epidemic 1998. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) 1998. Switzerland; 1998.

19.- Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Report on the global HIV/AIDS epidemic 2007. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) 2000. Switzerland; 2007.

20.- Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Report on the global HIV/AIDS epidemic 2004. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) 2004. Switzerland; 2004

21.- Ministerio de Salud del Perú. Informe nacional sobre los progresos realizados en el país. Ministerio de Salud del Perú. 2012

22.- Mary RV, Mónica PC. Análisis de la Situación Epidemiológica del VIH/SIDA en el Perú, 2013. Ministerio de Salud del Perú. 2013

23.- Serrano-Villar S, Perez Elias MJ, Dronda F, et al. Increased risk of serious non-AIDS-related events in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy associated with a low CD4/CD8 ratio. *PLoS One*. 2014; 9:e85798.

24.- Palella FJ Jr, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, Holmber SD; HIV Outpatient Study Investigators. Mortality in the highly active

antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Sep;43(1):27-34.

25.- Neuhaus J, Angus B, Kowalska JD, La Rosa A, Sampson J, et al. . for the INSIGHT SMART and SPRIT study groups. Risk of all-cause mortality associated with non-fatal AIDS and serious non-AIDS events among adults infected with HIV. *AIDS*. 2010; 24: 697-706

26.- Ministerio de Salud del Perú. Norma Técnica 097-MINSA/DGSP-V.01 – “NORMA TÉCNICA DE SALUD DE ATENCIÓN INTEGRAL DEL ADULTO/A CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)”. Disponible en: <http://www.unfpa.org.pe/Legislacion/PDF/20120717-MINSA-NT-Atencion-Adulto-VIH.pdf>

27.- The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. CD4+ Count–Guided Interruption of Antiretroviral Treatment. *N Engl J Med*. 2006; 355:2283-2296.

28.- The INSIGHT-ESPRIT Study Group and SILCAAT Scientific Committee. Interleukin-2 Therapy in Patients with HIV Infection. *N Engl J Med* 2009; 361:1548-1559.

29.- National Institute of Allergy and Infectious Disease. Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events version 1.0, december 2004; clarification august 2009. Disponible en: [http://rsc.tech-res.com/Document/safetyandpharmacovigilance/Table\\_for\\_Grading\\_Severity\\_of\\_Adult\\_Pediatric\\_Adverse\\_Events.pdf](http://rsc.tech-res.com/Document/safetyandpharmacovigilance/Table_for_Grading_Severity_of_Adult_Pediatric_Adverse_Events.pdf)

30.- GeSIDA. Guía práctica sobre los tumores no definitivos de SIDA e infección por VIH. Enero de 2014. Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2014/gesida-guiasclinicas-2014-TumoresNoDefinitivosSIDA.pdf>

31.- Worm SW, Sabin C, Weber R, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis*. 2010; 201(3):318-330.

32.- Valenzuela G. Enfermedad cardiovascular asociada a la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana Panorama Mundial y Contribuciones Peruanas. *Rev Soc Per Med Inter*. 2005; 18(2):23-30.

33.- Pedro C; Gendry D. HIV y HTLV: dos retrovirus que interfieren con el sistema inmune. *Rev. méd. Hosp. Nac. Niños (Costa Rica)*, San José , v. 37, n. 1-2, Jan. 2002 . Available from <[http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1017-85462002000100010&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1017-85462002000100010&lng=en&nrm=iso)>. access on 30 Nov. 2014.

- 34.- Simon V, Ho DD, Karim QA. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *Lancet* 2006;368(9534):489-504. doi:10.1016/S0140-6736(06)69157-5.
- 35.- Zahra Ahmed, Tatsuyoshi Kawamura, Shinji Shimada, Vincent Piguet, The Role of Human Dendritic Cells in HIV-1 Infection, *Journal of Investigative Dermatology* accepted article preview 19 November 2014; doi: 10.1038/jid.2014.490.
- 36.- Gerard LM, John EB, Raphael D. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Churchill Livingstone Elsevier. 7th ed. 2010. p. 1687 - 1700
- 37.- Hearps AC, Angelovich TA, Jaworowski A, Mills J, Landay AL, Crowe SM HIV infection and aging of the innate immune system. *Sexual Health*, 2011, 8, 453–464
- 38.- Nalf HM. Pathogenesis of HIV infection. *Infectious Disease Reports* 2013; volume 5:s1e6
- 39.- Gilad D, Nicole KG, Xin G, Zhiyuan Y, Kathryn MM, et al. Cell death by pyroptosis drives CD4 T-cell depletion in HIV-1 infection. *Nature*. 2014; 505(7484):509-14
- 40.- Freiberg, M.S., Chang, C.C., Kuller, L.H., Skanderson, M., Lowy, E., Kraemer, K.L., Butt, A.A., Bidwell Goetz, M., Leaf, D., Oursler, K.A., et al. (2013). HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern. Med.* 173, 614–622.
- 41.- French, A.L., Evans, C.T., Agniel, D.M., Cohen, M.H., Peters, M., Landay, A.L., and Desai, S.N. (2013). Microbial translocation and liver disease progression in women coinfectd with HIV and hepatitis C virus. *J. Infect. Dis.* 208, 679–689.
- 42.- Neuhaus, J., Jacobs, D.R., Jr., Baker, J.V., Calmy, A., Duprez, D., La Rosa, A., Kuller, L.H., Pett, S.L., Ristola, M., Ross, M.J., et al. (2010). Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *J. Infect. Dis.* 201, 1788–1795.
- 43.- Cushman, M., Lemaitre, R.N., Kuller, L.H., Psaty, B.M., Macy, E.M., Sharrett, A.R., and Tracy, R.P. (1999). Fibrinolytic activation markers predict myocardial infarction in the elderly. The Cardiovascular Health Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 19, 493–498.
- 44.- Tien, P.C., Choi, A.I., Zolopa, A.R., Benson, C., Tracy, R., Scherzer, R., Bacchetti, P., Shlipak, M., and Grunfeld, C. (2010). Inflammation and mortality in HIV-infected adults: analysis of the FRAM study cohort. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 55, 316–322.

- 45.- Papagno, L., Spina, C.A., Marchant, A., Salio, M., Rufer, N., Little, S., Dong, T., Chesney, G., Waters, A., Easterbrook, P., et al. (2004). Immune activation and CD8+ T-cell differentiation towards senescence in HIV-1 infection. *PLoS Biol.* 2, E20.
- 46.- Doisne, J.M., Urrutia, A., Lacabartz-Porret, C., Goujard, C., Meyer, L., Chaix, M.L., Sinet, M., and Venet, A. (2004). CD8+ T cells specific for EBV, cytomegalovirus, and influenza virus are activated during primary HIV infection. *J. Immunol.* 173, 2410–2418.
- 47.- Wittkop L, Bitard J, Lazaro E, Neau D, Bonnet F, Mercie P, Dupon M, Hessamfar M, Ventura M, Malvy D, et al; Groupe d' Epidemiologie Clinique du SIDA en Aquitaine. Effect of cytomegalovirus-induced immune response, self antigen-induced immune response, and microbial translocation on chronic immune activation in successfully treated HIV type 1-infected patients: the ANRS CO3 Aquitaine Cohort. *J Infect Dis.* 2013; 207: 622-627
- 48.- Brenchley JM, Price DA, Shacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, Kazzaz Z, Bornstein, Lambotte O, Altmann D, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med.* 2006; 12: 1365-1371.
- 49.- Boulware DR, Hulsiek KH, Puroon CE, Rupert A, Baker JV, French MA, Bohjanen PR, Novak RM, Neaton JD, Sereti I; INSIGHT study group. Higher levels of CRP, D-dimer, IL-6 and hyaluronic acid before initiation of antiretroviral therapy (ART) are associated with increased risk of AIDS or death. *J Infect Dis.* 2011; 203:1637-1646.
- 50.- Zeng, M., Southern, P.J., Reilly, C.S., Beilman, G.J., Chipman, J.G., Schacker, T.W., and Haase, A.T. (2012). Lymphoid tissue damage in HIV-1 infection depletes naïve T cells and limits T cell reconstitution after antiretroviral therapy. *PLoS Pathog.* 8, e1002437.
- 51.- Favre, D., Mold, J., Hunt, P.W., Kanwar, B., Loke, P., Seu, L., Barbour, J.D., Lowe, M.M., Jayawardene, A., Aweeka, F., et al. (2010). Tryptophan catabolism by indoleamine 2,3-dioxygenase 1 alters the balance of TH17 to regulatory T cells in HIV disease. *Sci. Transl. Med.* 2, 32ra36.
- 52.- Duffield, J.S., Forbes, S.J., Constandinou, C.M., Clay, S., Partolina, M., Vuthoori, S., Wu, S., Lang, R., and Iredale, J.P. (2005). Selective depletion of macrophages reveals distinct, opposing roles during liver injury and repair. *J. Clin. Invest.* 115, 56–65.
- 53.- Seki, E., De Minicis, S., Osterreicher, C.H., Kluwe, J., Osawa, Y., Brenner, D.A., and Schwabe, R.F. (2007). TLR4 enhances TGF-beta signaling and hepatic fibrosis. *Nat. Med.* 13, 1324–1332.
- 54.- Deeks SG, Tracy R, Douek DC. Systemic effects of inflammation during chronic HIV infection. *Immunity.* 2013 Oct 17; 39(4):633-45

- 55.- Calmy A, Gayet-Ageron A, Montecucco F, Nguyen A, Mach F, Burger F, Ubolyam S, Carr A, Ruxungtham K, Hirschel B, Ananworanich J, STACCATO Study Group. HIV increases markers of cardiovascular risk: results from a randomized, treatment interruption trial. *AIDS* 23, 929-39.
- 56.- Jong, E., Louw, S., van Gorp, E.C., Meijers, J.C., ten Cate, H., and Jacobson, B.F. (2010). The effect of initiating combined antiretroviral therapy on endothelial cell activation and coagulation markers in South African HIV-infected individuals. *Thromb. Haemost.* 104, 1228–1234.
- 57.- Palella, F.J., Jr., Gange, S.J., Benning, L., Jacobson, L., Kaplan, R.C., Landay, A.L., Tracy, R.P., and Elion, R. (2010). Inflammatory biomarkers and abacavir use in the Women's Interagency HIV Study and the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS* 24, 1657–1665.
- 58.- Nesheim, M.E., Tracy, R.P., and Mann, K.G. (1984). "Clotspeed," a mathematical simulation of the functional properties of prothrombinase. *J. Biol. Chem.* 259, 1447–1453.
- 59.- Brummel-Ziedins, K. (2013). Models for thrombin generation and risk of disease. *J. Thromb. Haemost.* 11(Suppl 1 ), 212–223.
- 60.- Cesari, M., Penninx, B.W., Newman, A.B., Kritchevsky, S.B., Nicklas, B.J., Sutton-Tyrrell, K., Tracy, R.P., Rubin, S.M., Harris, T.B., and Pahor, M. (2003). Inflammatory markers and cardiovascular disease (The Health, Aging and Body Composition [Health ABC] Study). *Am. J. Cardiol.* 92, 522–528.
- 61.- Singh, T., and Newman, A.B. (2011). Inflammatory markers in population studies of aging. *Ageing Res. Rev.* 10, 319–329.
- 62.- F. J. Palella, K. M. Delaney, A. C. Moorman et al., "Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection," *The New England Journal of Medicine*, vol. 338, no. 13, pp. 853–860, 1998.
- 63.- M.R. Pinzone, F. Fiorica, M. Di Rosa, G. Malaguarnera, L. Malaguarnera, B. Cacopardo, G. Zanghì, G. Nunnari. Non-AIDS-defining cancers among HIV-infected people. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16 (10): 1377-1388.
- 64.- Deeks SG, Phillips AN. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity. *Bmj.* 2009; 338:a3172
- 65.- Currier JS, Lungren JD, Carr A, Klein D, Sabin CA, Sax PE, Schouten JT, Smieja M; Working Group 2. Epidemiological evidence for cardiovascular disease in HIV –infected patients and relationship to highly active antiretroviral therapy. *Circulation.* 2008; 118(2):e29-35.
- 66.- Currier JS, Taylor A, Boyd F, Dezii CM, Kawabata H, Burtcel B, et al. Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *J AIDS* 2003; 4: 506–12.

- 67.- F Bonnet,<sup>1,2</sup> G Che'ne,<sup>2</sup> R Thie'baut,<sup>2,3</sup> M Dupon,<sup>1</sup> S Lawson-Ayayi,<sup>2,4</sup> JL Pellegrin,<sup>1</sup> F Dabis,<sup>2,4</sup> and P Morlat<sup>1,2</sup> for the Groupe d'Epidémiologie Clinique du SIDA en Aquitaine (GECSA). Trends and determinants of severe morbidity in HIV-infected patients: the ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2000–2004. *HIV Medicine* (2007), 8, 547–554. 18 OCT 2007
- 68.- Phillips AN, Neaton J, Lundgren JD. The role of HIV in serious diseases other than AIDS. *AIDS*. 2008 Nov 30;22(18):2409-18. doi: 10.1097/QAD.0b013e3283174636.
- 69.- Miller CJ, Baker JV, Bormann AM, Erlandson KM, Huppler Hullsiek K, et al. Adjudicated Morbidity and Mortality Outcomes by Age among individuals with HIV Infection on Suppressive Antiretroviral Therapy. *PLoS ONE*. 2014; 9(4): e95061.
- 70.- Patel P, Hanson DL; Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC; Tong TC, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United states 1992-2003. *Ann Intern Med*. 2008;148:728-736.
- 71.- Shiels MS, Cole SR, Kirk GD, Poole Ch. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52:611–22.
- 72.- Fevereiro MC. HIV infection and non-AIDS-Defining Malignancies: An outpatient Clinic Experience. *Infecção VIH e Neoplasias Não Definidoras de SIDA: Experiência de um Centro*. (Article in portuguese). *Acta Med Port* 2014 Mar-Apr;27(2):181-190
- 73.- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
- 74.- Barbarinia G, Barbaro G. Incidence of the involvement of the cardiovascular system in HIV infection. *AIDS*. 2003; 17(supplement 1):S46-S50
- 75.- Hiatt WR, Goldstone J, Smith SC Jr, McDermott M, Moneta G, Oka R, Newman AB, Pearce WH; American Heart Association Writing Group 1. Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Symposium II: nomenclature for vascular diseases. *Circulation*. 2008 Dec 16;118(25):2826-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191171.
- 76.- Wennberg PW. Approach to the patient with peripheral arterial disease. *Circulation*. 2013 Nov 12;128(20):2241-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.000502.
- 77.- Creager MA, Belkin M, Bluth EI, Casey DE Jr, Chaturvedi S, Dake MD, Fleg JL, Hirsch AT, Jaff MR, Kern JA, Malenka DJ, Martin ET, Mohler ER



3rd, Murphy T, Olin JW, Regensteiner JG, Rosenwasser RH, Sheehan P, Stewart KJ, Treat-Jacobson D, Upchurch GR Jr, White CJ, Ziffer JA, Hendel RC, Bozkurt B, Fonarow GC, Jacobs JP, Peterson PN, Roger VL, Smith EE, Tcheng JE, Wang T, Weintraub WS. ACCF/AHA/ACR/SCAI/SIR/STS/SVM/SVN/SVS key data elements and definitions for peripheral atherosclerotic vascular disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Clinical Data Standards for Peripheral Atherosclerotic Vascular Disease). Writing Committee to Develop Clinical Data Standards for Peripheral Atherosclerotic Vascular Disease. *Circulation*. 2012 Jan 17; 125(2):395-467. doi: 10.1161/CIR.0b013e31823299a1.

78.- Blann AD, Lip GYH. Venous thromboembolism. *Bmj*. 2006; 332:215–219.

79.- Levey AS, Greene T, Kusek J, et al. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Nephrol*. 2000; 11:155A

80.- Kidney Disease:Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013; 3:1-150.

81.- National Cancer Institute. Bladder Cancer Treatment. Disponible en: [http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/bladder/HealthProfessionals/Section\\_23](http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/bladder/HealthProfessionals/Section_23)

82.- American Cancer Society. How is anal cancer diagnosed?. Disponible en: <http://www.cancer.org/cancer/analcaner/detailedguide/anal-cancer-diagnosis>

83.- National Cancer Institute. Head and Neck Cancers. <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Sites-Types/head-and-neck>

84.- Layke JC, Lopez PP. Gastric cancer: diagnosis and treatment options. *Am Fam Physician*. 2004; 69(5):1133-1140.

85.- National Comprehensive Cancer Network practice Guidelines in Oncology. Hepatobiliary cancers. Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hepatobiliary.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf). Citado el 21 de Enero del 2015

86.- National Comprehensive Cancer Network practice Guidelines in Oncology. Small Cell lung Cancer. Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/sclc.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf). Citado el 15 de Diciembre del 2014.

87.- National Comprehensive Cancer Network practice Guidelines in Oncology. Non small cell lung cancer. Disponible en:

[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf). Citado el 15 de Diciembre del 2014.

88.- National Comprehensive Cancer Network practice Guidelines in Oncology. Melanoma. Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/melanoma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf). Citado el 15 de Diciembre del 2015.

89.- National Comprehensive Cancer Network practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer. Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf). Citado el 16 de Diciembre del 2014.

90.- National Comprehensive Cancer Network practice Guidelines in Oncology. Rectal Cancer. Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/rectal.pdf#Rectal\\_2.2015\\_active\\_120914.indd%3A.66080%3A4214](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf#Rectal_2.2015_active_120914.indd%3A.66080%3A4214). Citado el 16 de Diciembre del 2014

91.- National Comprehensive Cancer Network practice Guidelines in Oncology. Kidney Cancer. Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/kidney.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf). Citado el 16 de Diciembre del 2014.

92.- Morgan R, Marko B, Eva C, Richard Z, Richard s, et al. European Guidelines on Upper Tract Urothelial Carcinomas: 2013 Update. European Urology. 2013, 63: 1059 – 1071. Disponible en: [http://www.uroweb.org/gls/EU/1-s2.0-S030228381300256X-main\\_17%20May%202013.pdf](http://www.uroweb.org/gls/EU/1-s2.0-S030228381300256X-main_17%20May%202013.pdf)

93.- National Comprehensive Cancer Network practice Guidelines in Oncology. Hodgkin Lymphoma. Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hodgkins.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf). Citado el 17 de Diciembre del 2014

94.- National Comprehensive Cancer Network practice Guidelines in Oncology. Acute Leukemic Lymphoma. Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/all.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf). Citado el 17 de Diciembre del 2014

95.- National Comprehensive Cancer Network practice Guidelines in Oncology. Acute Myeloid Leukaemia. Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/aml.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf). Citado el 17 de Diciembre del 2014.

96.- National Comprehensive Cancer Network practice Guidelines in Oncology. Chronic myeloid leukaemia. Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cml.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf). Citado el 17 de Diciembre del 2014

- 97.- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 1–150.
- 98.- Gupta, S.; Franceschini, N.; Szczech, LA.; Smurzynski, M.; Kalayjian, R. The effects of HIV-1 viral suppression and non-viral factors on clinically significant proteinuria in the HAART era. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Feb 3–6 2008; Boston, USA. Abstract 974
- 99.- Szczech LA, Gange S, van der Horst C, et al. Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection. *Kidney International* 2002;61:195–202. [PubMed: 11786101]
- 100.- National Comprehensive Cancer Network practice Guidelines in Oncology.. Non melanoma skin cancer. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nmsc.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc.pdf). Citado el 18 de Diciembre del 2014
- 101.- National Comprehensive Cancer Network practice Guidelines in Oncology. Squamous cell skin cancer. Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/squamous.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/squamous.pdf). Citado el 18 de Diciembre del 2014
- 102.- World Health Organization.. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85839/3/WHO\\_NMH\\_NHD\\_MNM\\_11.1\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85839/3/WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_eng.pdf?ua=1). Citado el 18 de Diciembre del 2014
- 103.- James PA et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC8). *JAMA*. 2014; 311(5):507-520
- 104.- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*. 2013; 31(7):1281-1357.
- 105.- EsSalud, Oficina de Planeamiento e Inteligencia Sanitaria. Boletín Epidemiológico Número 02 – 2011. EsSalud-GCPS-OPIS, Lima 2011
- 106.- Núñez ZR. Eficacia de dos esquemas iniciales de tratamiento antirretroviral en pacientes con infección por VIH: Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima 1999-2006 [Tesis para optar título de Especialista]. Lima (Perú): UNMSM; 2007
- 107.- EsSALUD, Gerencia Central de Salud. Protocolo para el tratamiento antirretroviral de los pacientes adultos con infección por VIH /SIDA. EsSalud, Lima 1999.

- 108.- Segura L, Agustí R, Ruiz E. La hipertensión arterial en el Perú según el estudio TORNASOL II [resumen]. *Rev peru cardiol.* 2011; 37(1):19-27.
- 109.- Egan BM, Zhao Y, Axon R. US Trends in Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension, 1988-2008. *JAMA.* 2010;303(20):2043-2050.
- 110.- Agusti R. Epidemiología de la hipertensión arterial en el Perú. *Acta méd peruana.* 2006; 23(2): 69-75.
- 111.- Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, Kurella Tamura M, Feldman HI. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(5):713-35.
- 112.- Reynes J, Cournil A, Peyriere H, Psomas C, Guiller E, Chatron M, Cristol JP, Badiou S. Tubular and glomerular proteinuria in HIV-infected adults with estimated glomerular filtration rate  $\geq 60$  ml/min per 1.73m<sup>2</sup>. *AIDS.* 2013 May 15;27(8):1295-302.
- 113.- Lundgren J, Mocroft A. Anemia and survival in Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis.* 2003;37 Suppl 4:S297-303.
- 114.- Mocroft A, Kirk O, Barton SE, Dietrich M, Proenca R, Colebunders R, et al, for the EuroSIDA Study Group. Anaemia is an independent predictive marker for clinical prognosis in HIV-infected patients across Europe. *AIDS* 1999; 13:943–50.
- 115 .- Selvin E, Hirsch AT. Contemporary Risk Factor Control and Walking Dysfunction in Individuals with Peripheral Arterial Disease: NHANES 1999-2004. *Atherosclerosis.* 2008;201(2):425-433
- 116.- Palacios R, Alonso I, Hidalgo A, Aguilar I, Sa´nchez MA, Valdivielso P, et al. Peripheral arterial disease in HIV patients older than 50 years of age. *AIDS Res Human Retroviruses.* 2008;8:1043–6.
- 117.- Yicong Y, Yong Z, Xiaomeng L, Shuyang Z, Quan F, Ling L, et al. HIV Infection: An Independent Risk Factor of Peripheral Arterial Disease. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010; 53(2): 276-278.
- 118.- Saif MW, Bona R, Greenberg B. AIDS and thrombosis: retrospective study of 131 HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS.* 2001 Jun;15(6):311-20.
- 119.- Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL. et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology,

Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 2006 Mar 21;113(11):e463-654.

120.- Ruíz-Giménez N, Gonzáles P, Suárez C. Abordaje del accidente cerebrovascular. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2002; 26: 93-106.

121.- Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, Reiss P, El-Sadr WM, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med*. 2006 Aug 14-28;166(15):1632-41.

122.- Winston JA, Klotman ME, Klotman PE. HIV-associated nephropathy is a late, not early, manifestation of HIV-1 infection. *Kidney Int*. 1999; 55:1036–40.

123.- Szczech LA, Gange SJ, van der Horst C, Bartlett JA, Young M, et al. Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection. *Kidney Int*. 2002; 61: 195–202.

124.- Mitsuyasu RT. Non-AIDS-defining cancers. *Top Antivir Med*. 2014 Jun-Jul;22(3):660-5.

125.- Chang KL, Albújar PF, Chen YY, Johnson RM, Weiss LM. High prevalence of Epstein-Barr virus in the Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease occurring in Peru. *Blood*. 1993 Jan 15;81(2):496-501.

126.- Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, et al. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 2011; 103(9):753-762.

127.- Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. Age at cancer diagnosis among people with AIDS in the United States. *Annals of internal medicine*. 2010;153(7):452-460.

128.- Friis-Møller N, Thiebaut R, Reiss P, Weber R, Monforte AD, De Wit S, et al. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the data collection on adverse effects of anti-HIV drugs study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17(5): 491–501.

129.- Reinsch N, Neuhaus K, Esser S, et al. Are HIV patients undertreated? Cardiovascular risk factors in HIV: results of the HIV-HEART study. *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19: 267–274.

129.- Saison J, Ferry T, Demaret J, et al. Relationship between discordant response to HAART, Tregs, immune activation and low-level viraemia. *Journal of the International AIDS Society*. 2014;17(4Suppl 3):19672.

- 130.- Reekie J, Gatell JM, Yust I, Bakowska E, Rakhmanova A, et al. (2011) Fatal and nonfatal AIDS and non-AIDS events in HIV-1-positive individuals with high CD4 cell counts according to viral load strata. *AIDS* 25: 2259–2268
- 131.- Madeddu G, D'Arminio Monforte A, Girardi E, et al. CD4 cell count and the risk of infective and non-infective serious non-AIDS events in HIV-positive persons seen for care in Italy. *Journal of the International AIDS Society*. 2014;17(4Suppl 3):19509.
- 132.- Achhra AC, Amin J, Law MG, et al. Immunodeficiency and the risk of serious clinical endpoints in a well-studied cohort of treated HIV-infected patients. *AIDS*. 2010;24(12):1877-1886.
- 133.- DAD Study Group, Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2007 Apr 26;356(17):1723-35.
- 134.- Choi AI, Vittinghoff E, Deeks SG, Weekley CC, Li Y, Shlipak MG. Cardiovascular risks associated with abacavir and tenofovir exposure in HIV-infected persons. *AIDS*. 2011;25(10):1289-1298.
- 135.- Samaras K, Wand H, Law M, Emery S, Cooper D, Carr A. Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III criteria: associations with insulin resistance, disturbed body fat compartmentalization, elevated C-reactive protein, and [corrected] hypoadiponectinemia. *Diabetes Care*. 2007 Jan;30(1):113-9.
- 136.- Mocroft A, Kirk O, Reiss P, De Wit S, Sedlacek D, Beniowski M, et al. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS*. 2010;24(11):1667–1678.
- 137.- Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, Cooper DA, Gazzard B, Clotet B, et al. The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. *AIDS*. 2007 Jun 19;21(10):1273-81
- 138.- Sterling RK, Smith PG, Brunt EM. Hepatic Steatosis in HIV: A Prospective Study in Patients without Viral Hepatitis, Diabetes, or Alcohol Abuse. *Journal of clinical gastroenterology*. 2013;47(2):182-187.
- 139.- Mocroft A, Soriano V, Rockstroh J, Reiss P, Kirk O, de Wit S, et al. Is there evidence for an increase in the death rate from liver-related disease in patients with HIV? *AIDS*. 2005;19:2117–2125.
- 140.- Mitsuyasu RT. Non-AIDS-defining cancers. *Top Antivir Med*. 2014 Jun-Jul;22(3):660-5.

- 141.- Crane HM, Van Rompaey SE, Kitahata MM. Antiretroviral medications associated with elevated blood pressure among patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2006 Apr 24;20(7):1019-26.
- 142.- Peck RN, Shedafa R, Kalluvya S, Downs J, Todd J, Suthanthiran M, et al. Hypertension, kidney disease, HIV and antiretroviral therapy among Tanzanian adults: a cross-sectional study. *BMC Medicine*. 2014; 12:125.
- 143.- Cattelan AM, Trevenzoli M, Naso A, Meneghetti F, Cadrobbi P. Severe hypertension and renal atrophy associated with indinavir. *Clin. Infect. Dis*. 2000; 30: 619–621.
- 144.- Crane HM, Van Rompaey SE, Kitahata MM. Antiretroviral medications associated with elevated blood pressure among patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2006; 20: 1019–1026.
- 145.- Reynes J, Cournil A, Peyriere H, Psomas C, Guiller E, Chatron M, et al. Tubular and glomerular proteinuria in HIV-infected adults with estimated glomerular filtration rate  $\geq 60$  ml/min per 1.73 m<sup>2</sup>. *AIDS*. 2013 May 15;27(8):1295-302.
- 146.- Parkes-Ratanshi R, Katende D, Levin J, Wakeham K, Heiner G, Kamali A, Lalloo DG. Development of Severe Anemia and Changes in Hemoglobin in a Cohort of HIV-Infected Ugandan Adults Receiving Zidovudine-, Stavudine-, and Tenofovir-Containing Antiretroviral Regimens. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2014 Nov 25. pii: 2325957414557264.
- 147.- 144.- Baker JV, Peng G, Rapkin J, et al. CD4+ count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection. *AIDS*. 2008;22(7):841-848.

## **ANEXO**



## ANEXO 1. INSTRUMENTO DE MEDICIÓN

### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La presente ficha de recolección de datos tiene por finalidad registrar la información de las fichas de registro y de las historias clínicas, cuenta con autorización por el comité de ética del HNERM. Se mantendrá el anonimato.

Fecha:	Fecha Dx infección VIH:		Fecha inicio TARGA:	
	no (0)	sí (1)		
cod_paciente			Antirretrovirales	
edad			AZT	
género			EFV	
(mujer =0)			NVP	
Hemoglobina			DDI	
HSH			D4T	
TARGA			TDF	
Ti TARGA(meses)			3TC	
CD4 inicio TARGA			FTC	
CD4 más bajo			SQV	
último CD4			ATV	
usa drogas EV			DRV	
SIDA			ETR	
HTA			RAL	
Prot			ABC	
Ic			LPV	
EVP			RTV	
ECOC			t-20	
IMA			ETV	
EHC			NFV	
ERC				
CaCC				
CaPu				
CaHi				
CaRe				
CaVe				
CaCo				
CaAn				
CE				
Mela				
CaBa				
CaCE				
Leu				
LH				
NE			0 = ausencia	1 = presencia enfermedad
Hb_ (g/dL)			Anemia: H <13	Mujer < 12
anemia				